Série AO
N° d'ordre 5886

THÈSE

présentée

A la Faculté des Sciences

de l'Université de Reims

pour obtenir

Le Grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

Madame CLENET née GIRAUD Dominique

Préparation des α - aminoacides (N - ethyl β - substitue)

Soutenue le 8 juillet 1971 devant la Commission d'examen

Monsieur C. JACQUEMIN	Président
Monsieur l'Abbé GAUMETON	Examinateurs
Monsieur J. ANATOL	
Monsieur J. CHUCHE	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542719_0014

Série AO

Nº d'ordre 5886

T H È S E

présentée à la

Faculté des Sciences de

l'Université de Reims

pour obtenir

le grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

Madame CLÉNET née GIRAUD Dominique

PREPARATION DES α-AMINOACIDES (N-ETHYL β-SUBSTITUE)

Soutenue le 8 juillet 1971 devant la Commission d'examen

Monsieur C. Jacquemin - Président

Monsieur l'Abbé Gaumeton

Monsieur J. Anatol — Examinateurs

Monsieur J. Chuche

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

DOYEN : M. GUENEBAUT

PROFESSEURS

M. ANATOL Jésus-Marie	Synthèse Organique
M. BERNARD Lucien	Optique Moléculaire
M. DAVID Marcel	Analyse et Théorie des Nombres
M. FAVRE-DUCHARTRE Michel	Botanique
M. GASTAMBIDE Bernard	Chimie Organique
M. GAUMONT Robert	Zoologie
MlleGONTCHAROFF Marie	Biologie Générale
M. GRILLOT Edmond	Recombinaisons Radiatives dans les Solides
M. JACQUOT Robert	Physiologie Animale
M. LABERRIGUE André	Optique Electronique
M. LAFORGUE Alexandre	Mécanique Ondulatoire
M. LAURENTIAUX Daniel	Géologie
MmeLEVY-BRUHL Paulette	Mécanique Générale
M. NGUYEN QUANG Trinh	Chimie Structurale

MAITRES DE CONFERENCES

M. AUTHIER Marc	Analyse
M. BIERNE Jacques	Biologie Générale
MlleCALAIS Josette	Algèbre
M. CAZAUX Jacques	Physique du solide
MmeCERNEAU Simone	Mécanique
M. CARDARD Robert	Biologie Végétale
M. CHUCHE Josselin	Chimie Organique Physique
M. DESPUJOLS Jacques	Cristallographie
M. FRISCH Jacques	Analyse
MlleHARRAND Monique	Optique Moléculaire
M. HUGEL René	Chimie Minérale
M. JACQUEMIN Claude	Biochimie
M. JOUVE Pierre	Physique Moléculaire
M. LACOMBE Michel	Physique Atomique et Nucléaire

Mme LAFORGUE Denise	Electrochimie
M. LEVY-BRUHL Jacques	Algèbre
M. MELLINGER Jean	Biologie Animale
M. PAYEN Raymond	Analyse et Probabilités
M. PETE Jean-Pierre	Photochimie
Mme SCHACHTER Miora	Mécanique Quantique
M. SUTTER Bernard	Physiologie Animale
Mme UNTERBERGER Julianne	Analyse
Mme VUCCINO Simone	Physique Nucléaire

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. DE SAM LAZARO José	Probabilités
M. PASCAT Bernard	Chimie Physique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Mme HOCREITERE Monique

Le travail exposé dans ce mémoire a été effectué au Laboratoire de Synthèse Organique du Service de Biochimie des Antigènes de l'Institut Pasteur de Paris.

Je prie Mademoiselle Faure de trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'elle m'a réservé dans son laboratoire et pour l'intérêt qu'elle a toujours porté à mon travail.

Je tiens à exprimer toute ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Anatol qui a dirigé mon travail. Il n'a cessé de me prodiguer ses conseils et ses encouragements, grâce auxquels il m'a été possible de mener à bien ce travail. Je suis heureuse de pouvoir l'en remercier maintenant.

Je prie Monsieur l'Abbé Gaumeton et Messieurs les Professeurs C.Jacquemin et J.Chuche d'accepter mes remerciements pour l'honneur qu'ils me font d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

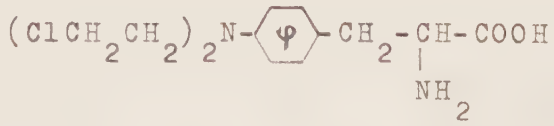
Je remercie également Madame Huot et Mademoiselle Auffredou pour leur collaboration technique si efficace.

Que tous ceux et toutes celles, et en particulier mes collègues du Service de Biochimie des Antigènes, qui par leur accueil chaleureux et leur aide généreuse, m'ont permis de réaliser ce travail trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

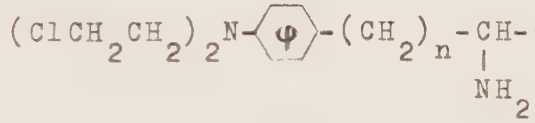
Je remercie enfin l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale et l'Institut Pasteur de leur aide matérielle qui m'a permis de réaliser ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Depuis l'introduction en clinique anticancéreuse de la para-N-bis-(chloro-2 éthyl)amino phénylalanine :



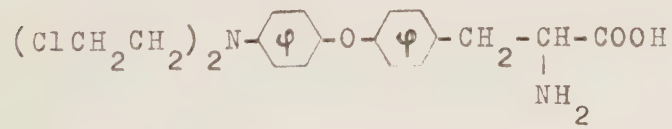
sous l'appellation de sarcolysine ou melphalan (I,2), de nombreux chimistes ont synthétisé plusieurs dérivés d'aminoacides ypérités à l'azote. Ainsi **DAVIS**, ROBERTS et ROSS (3) ont préparé les dérivés N-bis-(chloro-2 éthyl)aminés des acides ∝-amino phénylbutyrique et ∝-amino phénylvalérique :



avec n = I et 2

Ces substances présentent une activité antitumorale importante, ce qui, a priori, peut paraître surprenant car ces acides aminés n'ont pas d'équivalents naturels. Ces auteurs ont également préparé des analogues dans lesquels un radical alcoyle remplace un ou deux groupements chloroéthylés. Les tests effectués sont négatifs.

En I957, BERGEL et LEWIS (4) ont préparé des analogues de la thyronine :



Par ailleurs, en I962, un dérivé en 5 du tryptophane, le N-bis-(chloro-2 éthyl)amino-5 tryptophane a été synthétisé

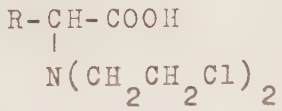
par de GRAW (5) ainsi que celui en ω de la leucine par ISHIDATE (6).

Plus récemment, en I968, GINZBURG (7) a préparé la N^6-bis-(chloro-2 éthyl)lysine.

Ces dernières années pour renforcer l'activité thérapeutique de ces produits et pour diminuer leur toxicité, plusieurs équipes ont préparé des peptides ypérités à l'azote. Par exemple KNUYANTS (8) a synthétisé le phénylalanyl-melphalan et le valyl-melphalan.

Dernièrement, JEAN (9) a réuni dans une même chaine peptidique le melphalan et des analogues structuraux d'acides aminés possédant eux-aussi des propriétés antimitotiques (diméthyl-3,5 méthoxy-4 phénylalanine et l'α-méthyl phénylalanine).

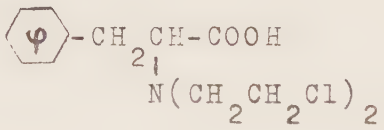
Dans un symposium organisé par CIBA (I0) sur le pouvoir potentiel antimitotique des peptides N-ypérités, l'intérêt que présenteraient les acides aminés α-N-bis-(chloro-2 éthylés) a été souligné :



Ces composés ypérités sur la fonction amine de l'acide aminé, permettraient d'étudier le mécanisme d'activité des produits analogues déjà connus et pourraient éventuellement avoir une activité thérapeutique. En effet, seules les moutardes azotées de l'alanine et de la glycine avaient été synthétisées par IZUMI (II) :

Ces deux corps présentent une certaine activité contre la leucémie I2I0 et le sarcome I80. L'application de la méthode annoncée par cet auteur à nos produits s'est révélée infructueuse.

Depuis lors LEE (I2) a préparé le dérivé α-N-dichloro-éthylé de la phénylalanine, qui, lui, est inactif :

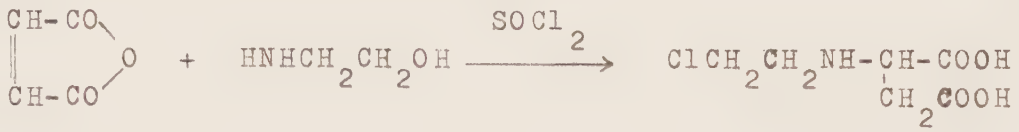


Le mode d'action biochimique de ces composés ypérités à l'azote n'est pas connu avec précision. Ces composés agissent sur le métabolisme des cellules malignes probablement au niveau de la synthèse des acides nucléiques. En effet, SHEPERD (I3) a pu préciser dans certains cas, que le groupement ypérité à l'azote est un inhibiteur puissant de la biosynthèse de l'A.D.N. et de la synthèse de certains enzymes. Ces composés, qui ont en commun le groupement ypérité $-N(CH_2CH_2Cl)_2$ seraient donc actifs grâce à la libération de ce groupement dans un site intracellulaire. L'activité de ce groupement est bien connue mais on avait toujours insisté sur la relation entre son activité et l'existence du groupe bis-chloro-2 éthylé . Or SOMMER (I4) a synthétisé les amides mono et bis-chloro-2 éthylés de plusieurs aminoacides naturels :

Il a mis en évidence que, dans les cultures de tissus anticancéreux, tous les dérivés N-mono-chloro-2 éthylés sont actifs tandis que les dérivés N-bis-chloro-2 éthylés sont soit très légèrement actifs, soit inactifs.

Cette constatation nous a confirmé l'intérêt de l'étude

des acides aminés N-chloro-2 éthylés. Seul le dérivé monochloro-éthylé de l'acide aspartique est connu (I5), sans que son activité soit exactement définie:



Cette synthèse n'était applicable qu'à l'acide aspartique, puisqu'elle est basée sur la symétrie de l'acide maléique.

Nous avons donc émis l'hypothèse de travail suivante : les aminoacides subissant de nombreuses transaminations au cours du métabolisme, on peut supposer que leurs analogues structuraux mono ou bis chloroéthylés à l'amine seront scindés "in vivo" avec libération "in situ" de l'ypérite à l'azote.

- o O o -

CHAPITRE I

HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIE.

I- Généralités

La synthèse des vingt aminoacides naturels a été longtemps laborieuse mais les efforts réalisés depuis 1950 ont permis de résoudre ce problème. Les préparations des aminoacides N-substitués ont beaucoup moins préoccupé les chimistes. Seuls, certains avaient été décelés par chromatographie, puis isolés et synthétisés. C'est ainsi que les chaines de quelques antibiotiques contiennent de la N-méthyl valine (Actinomycine) (16), la N-méthyl leucine (Eniatine) (17) et de la N-méthyl phénylglycine (Etamycine) (18).

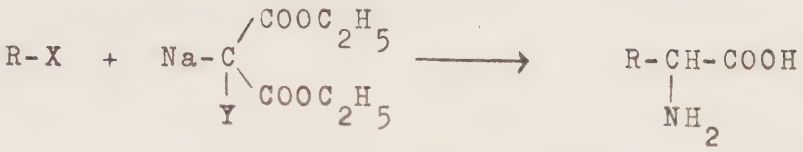
Les acides aminés N-substitués déjà connus ont pu être préparés par les synthèses générales d'acides aminés, en introduisant l'amine substituée à la place de l'ammoniaque. Nous avons pensé obtenir les acides mono ou bis-chloro-2 éthyl aminés par les mêmes modes de préparation. Nous avons donc examiné chacune des trois méthodes classiques d'obtention des acides α-aminés.

a) synthèse de STRECKER (19). Elle consiste à faire agir simultanément l'acide cyanhydrique et l'ammoniaque sur un aldéhyde, puis à hydrolyser l'aminonitrile ainsi obtenu :

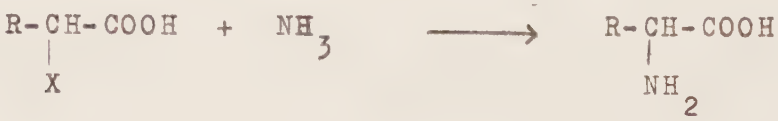
$$R\text{-}CHO + HCN + NH_3 \xrightarrow[H_2O]{H^+} R\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}COOH$$

b) procédé de SORENSEN (20). Il consiste à condenser un halogénure de radical organique sur l'aminomalonate d'éthyle

acylé et sodé, puis à hydrolyser :

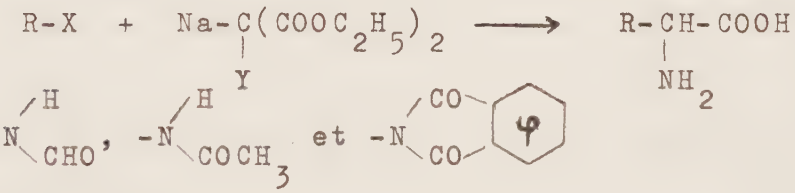


c) méthode généralisée de FISCHER (2I). L'acide aminé est obtenu par action de l'ammoniaque sur un acide α-halogéné :



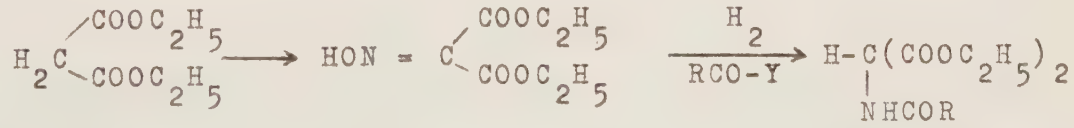
II- Application de ces méthodes à la synthèse des acides aminés N-chloro-2-éthylés.

A- Procédé de SORENSEN



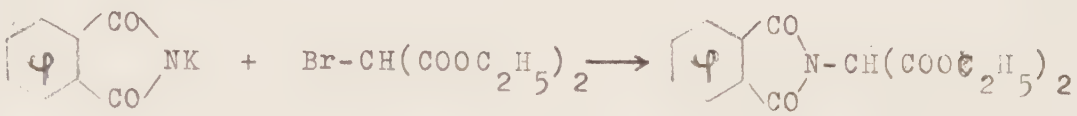
Trois dérivés acylés de l'acide aminomalonique sont couramment employés : le formyl aminomalonate d'éthyle, l'acétyl aminomalonate d'éthyle et le phtalimidomalonate d'éthyle.

a) les formyl et acétyl-aminomalonates d'éthyle sont obtenus par nitrosation (par le nitrite de sodium en milieu acide) du malonate d'éthyle puis par réduction acylante du composé obtenu (22) (23) :



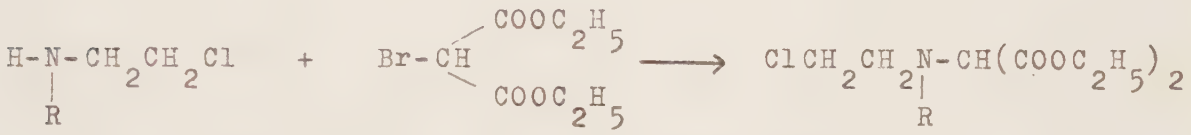
Ces réactions ne permettent d'obtenir que des malonates d'éthyle monoacylés.

b) le phtalimidomalonate d'éthyle est préparé par action de la phtalimide potassée sur le bromomalonate d'éthyle :

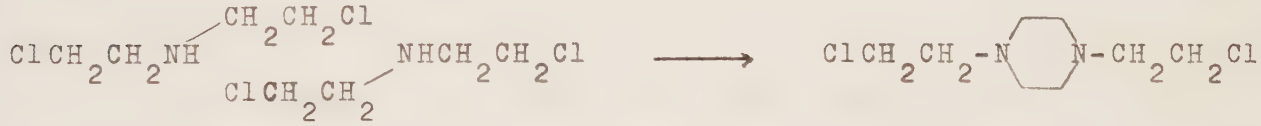


Ce processus ne permet pas d'obtenir les aminomalonates alkylés.

c) la préparation du N-chloro-2 éthyl ou du N-bis-chloro-2-éthyl aminomalonate d'éthyle était difficile à envisager. En effet une réaction du type :



n'était pas possible, l'amine dichloroéthylée, base libre, se cyclise très facilement en pipérazine :



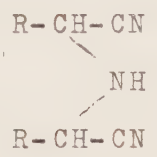
De plus la réaction ne serait pas univoque, puisque l'action de l'amine chloroéthylée sur les fonctions esters du bromomalonate d'éthyle nous conduirait aussi bien aux amides maloniques correspondants. Nous avons aussi rejeté l'emploi de l'éthanolamine car les travaux de SEGUIN (24) ont montré les difficultés de cette réaction.

D'autre part, en supposant le malonate d'éthyle N-chloro-2-éthylé obtenu, il aurait fallu, pour préparer l'amino-acide correspondant, le soder et le condenser avec un dérivé halogéné. Or cette sodation était impossible étant donné la présence des atomes de chlore. Nous n'avons donc pas retenu cette méthode.

B- Synthèse de STRECKER :

$$R\text{-}CHO + HCN + NH_4OH \longrightarrow R\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CN \longrightarrow R\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}COOH$$

Cette synthèse a surtout été étudiée par ERLENMEYER (25). Elle donne des rendements faibles, car les produits intermédiaires sont instables et les réactions secondaires importantes. Il y a formation, en particulier, des bis-iminonitriles :



Les α-aminonitriles substitués sont plus stables que ceux non substitués, aussi peut-on souvent les isoler par distillation ou cristallisation.

Iº Obtention des aminonitriles.

Dès le début du siècle, de bonnes méthodes sont données pour l'obtention de ces aminonitriles. Trois modes opératoires simples et commodes sont utilisés couramment :

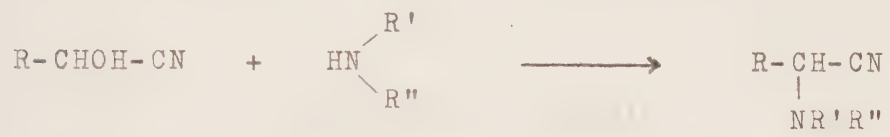
a) le procédé de KNOEVENAGEL (26) consiste à faire agir, sur la combinaison bisulfitique d'un dérivé carbonylé, une amine et le cyanure de potassium :

$$R\text{-}CH\text{-}SO_3Na + HN\begin{matrix}R'' \\ \diagdown R'\end{matrix} + KCN \longrightarrow R\text{-}\underset{\displaystyle NR'R''}{\underset{|}{CH}}\text{-}CN$$

b) la méthode de BUCHERER (27) est employée de préférence quand la masse moléculaire du dérivé carbonylé est élevé et que, de ce fait, la combinaison bisulfitique se forme mal. L'aminonitrile est obtenu par action simultanée du cyanure de potassium et du chlorhydrate

de l'amine en milieu de préférence benzénique :

c) le procédé de GOLDMAN et SACHS (28) permet d'accéder à certains aminonitriles difficilement accessibles par les autres méthodes. Ce procédé consiste à faire agir, sur la cyanhydrine correspondante, une amine en milieu alcoolique (29) :



Pour obtenir l'aminonitrile avec de bons rendements, il faut opérer à ébullition et donc avoir d'une part une cyanhydrine stable, d'autre part une amine de masse moléculaire élevée pour opérer commodément sous pression ordianaire.

Les cyanhydrines sont obtenues par action du cyanure de potassium sur la combinaison bisulfitique d'un aldéhyde :

Quand la combinaison bisulfitique se forme mal, la méthode de COLONGE (30) donne de bons résultats. Elle consiste à faire agir sous agitation, l'aldéhyde sur du phosphate monopotassique et du cyanure de potassium en solution aqueuse.

Ces différentes méthodes d'accès ont été appliquées avec succès par ANATOL (3I) qui a préparé un nombre important d'α-aminonitriles N-substitués.

2º- Obtention des α-aminoacides.

Le passage direct des aminonitriles aux aminoacides

peut se faire par hydrolyse acide ou alcaline. Mais les rendements en aminoacides sont médiocres et les réactions secondaires nombreuses. D'ailleurs COCKER et LAPWORTH (32) ont étudié longuement cette réaction et ont constaté la destruction partielle de ces aminonitriles. Malgré la difficulté de passage aux aminoacides nous avons retenu cette méthode d'accès aux aminoacides mono ou bis-chloro-2-éthylés, car il est possible d'obtenir les aminoacides en passant par les aminoamides comme ANATOL (3I) l'a fait avec certains aminonitriles N-substitués.

C- Méthode de FISCHER.

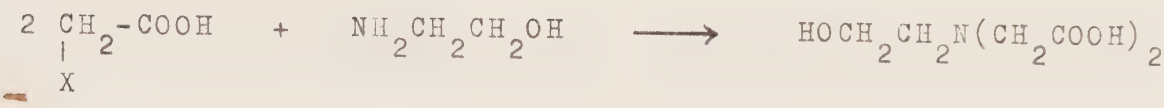
Théoriquement, les acides aminés N-ypérités auraient dû être obtenus par action sur l'α-halogénoacide adéquat, de la base mono ou bis-chloro-2-éthylée :

$$R\text{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}}H\text{-}COOH \;+\; HNR'CH_2CH_2Cl \longrightarrow R\text{-}\underset{\displaystyle NR'CH_2CH_2Cl}{\underset{|}{C}}H\text{-}COOH$$

Mais pour que la réaction ait lieu, il faut soit maintenir les réactifs longuement en contact, soit élever la température. Or si les sels des amines chloro-2-éthylées sont stables, il n'en est pas de même de la base libre, qui, sous l'influence du temps ou de la chaleur, se cyclise en pipérazine comme nous l'avons constaté en accord avec CHILDS (33).

L'emploi des amines N-hydroxy-2-éthylées, qui nous auraient amené, par une chloruration postérieure aux aminoacides recherchés, n'étaient pas davantage réalisable. En effet SEGUIN (34) a entrepris par cette voie la synthèse des acides aminés N-hydroxy-2-éthylés en vue de leur emploi comme agents complexants. Seul l'acide α-chloropropionique a permis la préparation de l'acide N-hydroxy-2-éthyl aminopropionique avec un rendement de 30%. L'acide monochloracétique, en présence de carbonate de sodium

permet la préparation de l'acide hydroxyéthylé suivant :



Avec les acides supérieures, le produit attendu n'est pas obtenu, des cyclisations sont observées.

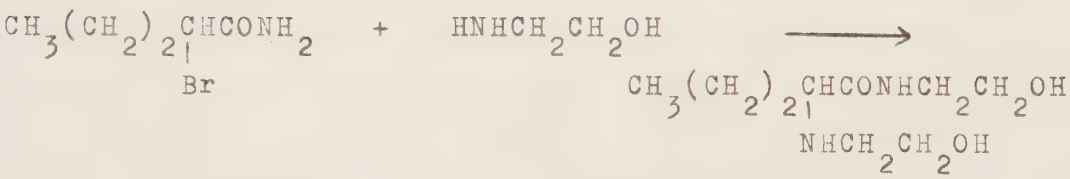
- o O o -

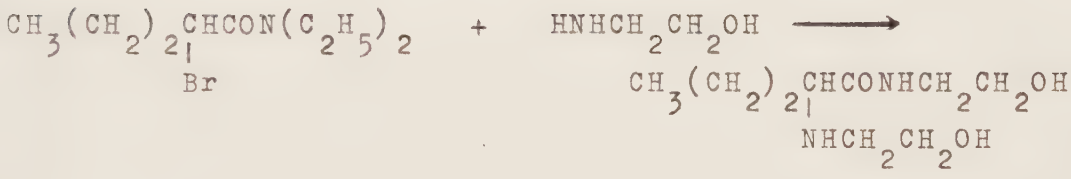
CHAPITRE II

ETUDE DE LA METHODE DE FISCHER

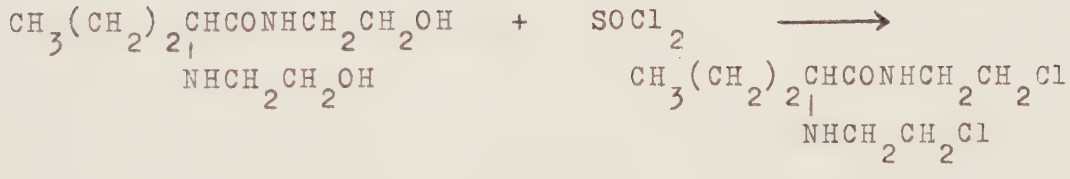
Tableau récapitulatif

1º





2º



- o O o -

CHAPITRE II

ETUDE DE LA METHODE DE FISCHER

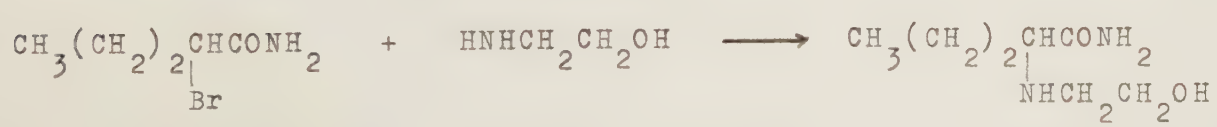
I- Partie théorique.

L'examen bibliographique nous a permis de voir les difficultés de l'introduction directe des groupes N-bis-hydroxy-2-éthylés et N-chloro-2-éthylés. Cependant nous avons tenu à vérifier ces données en étudiant les deux procédés de la littérature. Nous avons tout d'abord étudié la méthode de FISCHER :

Cette méthode présentait deux inconvénients auxquels nous pensions pouvoir remédier :
- les amines N-chloro-2-éthylées, bases libres, se cyclisent.
- l'action de l'éthanolamine sur les acides α-halogénés conduit à des produits de cyclisation (34).

Pour éviter la formation de morpholone (δ-lactame) signalée par SEGUIN par estérification de l'acide aminé par la fonction alcool de l'éthanolamine, nous avons fait réagir l'éthanolamine sur l'α-bromoamide, ce qui évite toute cyclisation intramoléculaire.

Nous avons donc fait réagir l'éthanolamine sur l'amide α-bromé, pensant obtenir :



Nous avons mis en évidence une réaction anormale. L'α-amination attendue a eu lieu mais on constate vraisemblablement une transamidification puisqu'on obtient le dérivé hydroxy-2-éthylé aussi bien à l'amine qu'à l'amide :

$$CH_3(CH_2)_2CH(Br)CONH_2 + 2\ HNHCH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)CONHCH_2CH_2OH$$

Le même processus avec le N-diéthyl amide α-bromé nous a conduit au même dérivé :

$$CH_3(CH_2)_2CH(Br)CON(C_2H_5)_2 + 2\ HNHCH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)CONHCH_2CH_2OH$$

Ces deux réactions semblent indiquer qu'il y a eu transamidification que l'on pourrait sans doute comparer aux transestérifications catalysées par les bases fortes.

L'aminoamide N-hydroxy-2-éthyl N'-hydroxy-2-éthyl est obtenu, dans les deux cas, avec un rendement de l'ordre de 35%. Ne voulant pas dévier des buts que nous nous étions proposés, nous n'avons pas approfondi cette réaction qui semble intéressante puisqu'elle donne la possibilité d'introduire deux groupements éthyl substitués en 2 de part et d'autre du carbone central des aminoacides.

Dernièrement des résultats de tests effectués par l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique nous ont été communiqués. Le dérivé chloré du composé précité :

$$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)CONHCH_2CH_2Cl$$

s'avérait actif sur la leucémie I2IO, et on envisage de faire des

études cliniques de ce produit. Nous nous proposons dans un avenir plus ou moins proche, de préparer un certain nombre d'analogues de ces dérivés qui semblent présenter une certaine activité anti-mitotique, confirmant ainsi nos hypothèses de travail.

II- Partie expérimentale.

Iº (hydroxy-2 éthyl amino)-2 N(hydroxy-2 éthyl) valéramide

DC 23 $CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)CONHCH_2CH_2OH$*

est obtenu par action du bromo-2 N,N-diéthyl valéramide sur l'éthanolamine utilisée comme solvant.

$CH_3(CH_2)_2CHBrCON(C_2H_5)_2$ (35)	0,5 M	II8g
$HNHCH_2CH_2OH$	2 vol	240 cm^3

Après quatre heures de reflux, l'excès d'éthanolamine est distillée sous vide. Le résidu, repris par un mélange alcool-éther, abandonne le bromhydrate d'éthanolamine. Après filtration, le filtrat est évaporé à sec et le résidu repris par 5 volumes d'acétone. On fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans cette solution et le chlorhydrate d'aminoamide cristallise. On recueille 38,9 g soit 35%.

Analyse p. $C_9H_{20}N_2O_2,HCl$				M = 252,5		F = 63º	
Calc. % :	C	44,90	H	8,73	N	II,64	
Tr.		44,53		8,64		II,47	

---

* Les produits dont le nom n'est pas suivi d'un nom d'auteur sont des produits nouveaux à notre connaissance. Certains portent un numéro de référence.

2º (chloro-2 éthyl amino)-2 N(chloro-2 éthyl)valéramide.

DC 26 $CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)CONHCH_2CH_2Cl$

est obtenu par chloruration de l'aminoamide précédent.

$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)CONHCH_2CH_2OH$	0,0I M	2,53 g
$SOCl_2$	I vol	2,5 cm^3
Chloroforme	4 vol	I0 cm^3

Le mélange réactionnel est laissé trois heures à la température du laboratoire, puis porté une heure à reflux. Le chloroforme est distillé sous vide. Le résidu, repris par l'acétate d'éthyle, laisse cristalliser le produit de la réaction.On obtient 2,49 g soit 86%.

Analyse p. $C_9H_{I8}Cl_2N_2O,HCl$ M = 277,5 F = I53º

Calc.% :	C 38,98	H 6,84	N I0,09
Tr.	38,95	6,96	I0,23

- o 0 o -

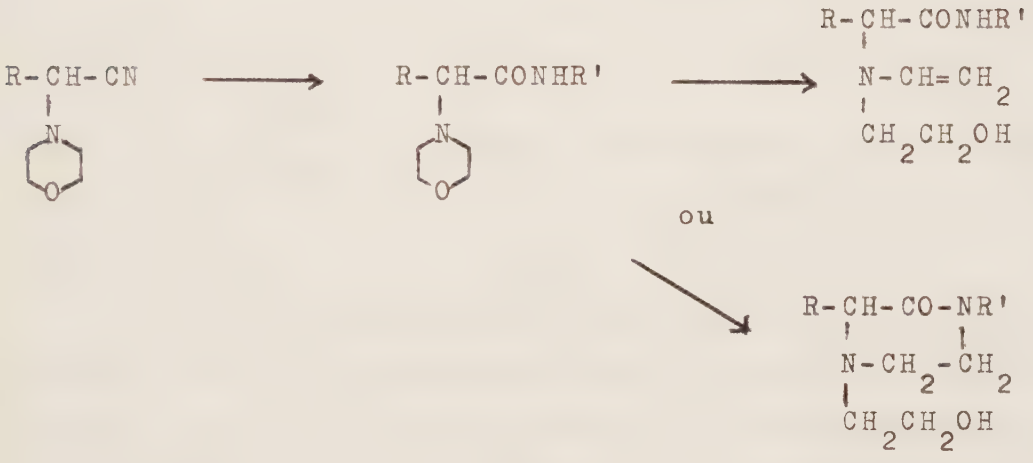
CHAPITRE III

ETUDE DES DERIVES D'ACIDES α-N-MORPHOLINIQUES

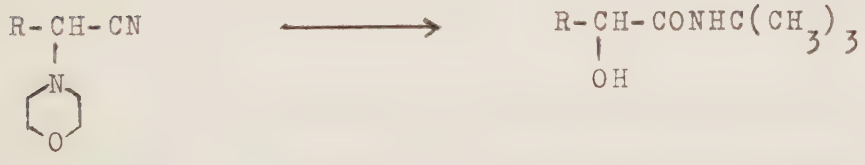
obtenus par la synthèse de Strecker

Tableau récapitulatif

Iº Ouverture du cycle morpholine



2º Observation de la réaction de Ritter anormale



- o O o -

CHAPITRE III

ETUDE DES DERIVES D'ACIDES α-N-MORPHOLINIQUES

obtenus par la synthèse de STRECKER.

I- Partie théorique.

L'impossibilité d'accéder aux structures proposées soit par la méthode de Sorensen, soit par la méthode de Fischer nous a conduit à exploiter les possibilités offertes par la réaction de Strecker :

Des aminonitriles N-mono- ou di-substitués ont été décrits dans la littérature. Mais ce procédé utilisant la di-éthanolamine s'est avéré totalement infructueux, bien que IZUMI (II) dit avoir ainsi préparé les aminonitriles de la N-bis(hydroxy-2 éthyl)glycine et alanine :

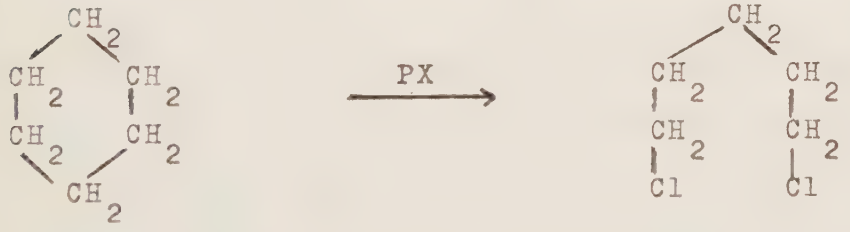
Ce travail n'a pu être étendu aux homologues supérieurs, des auteurs américains LEE, TONG et GOLDMAN (I2) ont d'ailleurs fait la même constatation.

Nous avons alors songé à une méthode générale d'accès à ces aminoacides. Au lieu de la diéthanolamine nous emploierions une amine cyclique, précurseur de dérivés N-bis substitués, choisie de telle sorte que le dérivé d'aminoacide N-hétérocyclique

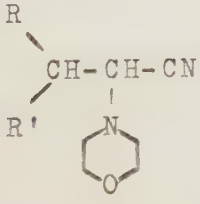
ainsi obtenu puisse se transformer en l'α-aminoacide par ouverture de l'hétérocycle. Cette amine hétérocyclique devait donc se prêter à l'introduction de deux atomes halogénés en bout de chaine.

Deux amines cycliques pouvaient répondre à ces objectifs, la morpholine et la pipérazine. Dans ces deux hétérocycles, l'hétéroatome non engagé reliait deux chaines éthylées et pouvait être substitué par deux fonctions monovalentes. Pour réaliser cette transformation, nous nous appuyons sur les travaux de PAUL (36) et de NORMANT (37) qui ont ouvert le tétrahydrofuranne et le tétrahydropyranne par différents réactifs, les halogénures d'acyle par exemple :

Von BRAUN (38), lui, a remplacé directement le pont azote de la pipéridine par deux atomes de chlore par action des halogénures de phosphore :

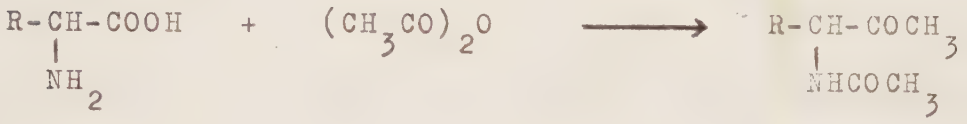


Nous avons alors préparé plusieurs aminonitriles dont la fonction aminée était le groupement morpholinyl :



où R et R' sont des radicaux aliphatiques ou aromatiques.

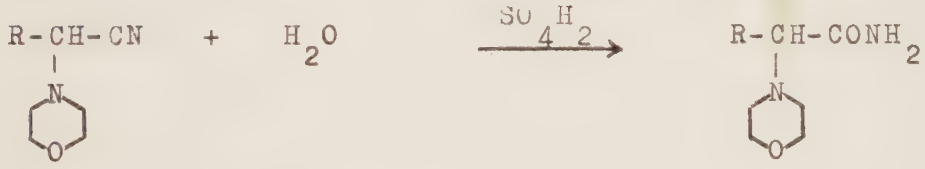
Les essais d'ouverture du cycle morpholinique ne pouvaient être faits sur les aminonitriles, puisque ceux-ci sont connus pour leur fragilité (32). Les essais n'étaient pas davantage réalisables sur les aminoacides eux-mêmes, puisque, depuis les travaux de DAKIN (39), on sait que l'action d'un anhydride d'acide sur un aminoacide ou sur son dérivé acylé, conduit à l'α-aminocétone N-acylée :



Nous avons alors préparé les α-aminoamides qui nous permettraient de réaliser ces essais.

A- Obtention des aminoamides.

Nous avons obtenu, par action de l'acide sulfurique à 100° sur les aminonitriles, les α-aminoamides primaires :



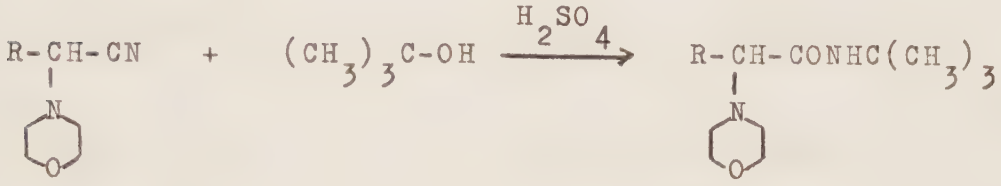
Les aminoamides sont préparés avec de bons rendements. Mais leur isolement exige l'élimination de l'acide sulfurique, car celui-ci donne avec nos composés des sulfates solubles dans l'eau. C'est pourquoi, pour préparer les aminoamides, nous neutralisons l'acide sulfurique par la soude aqueuse ce qui exige une grande dilution de la masse réactionnelle.

Aussi avons-nous préparé, pour les isoler plus facilement, les aminoamides N-tertiobutyliques. Ceux-ci sont obtenus par la réaction de RITTER (40), qui consiste à fixer sous l'in-

fluence de l'acide sulfurique, une molécule d'alcool butylique tertiaire sur la triple liaison d'un aminonitrile :

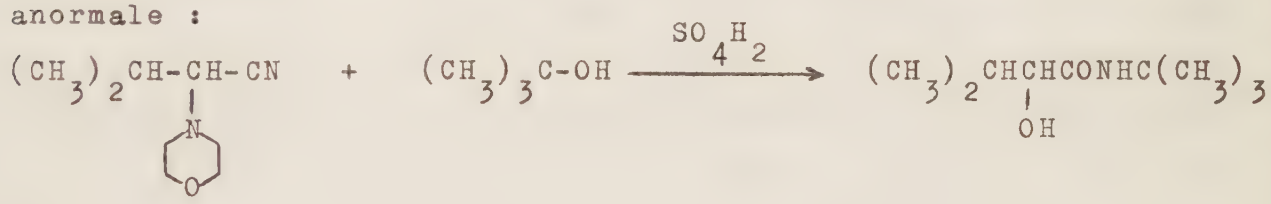
$$R\text{-}CN + (CH_3)_3C\text{-}OH \xrightarrow{SO_4H_2} R\text{-}CONHC(CH_3)_3$$

Cette réaction a été étendue avec succès par ANATOL (3I) aux aminonitriles N-substitués. Cette technique nous a permis de préparer certains α-N-morpholinoamides N-tertiobutyliques :



B- Réaction de Ritter anormale.

Nous avons voulu étendre cette réaction à l'α-N-morpholino-isovaléramide. Nous avons alors constaté une réaction anormale :



Cet hydroxyamide a été identifié par son analyse centésimale, ses constantes physiques et son spectre infra-rouge et par comparaison de ces données avec celles de l'hydroxyamide obtenu directement à partir de la cyanhydrine.

Cette réaction nous est apparue d'autant plus anormale que ce même aminonitrile soumis à l'action de l'acide sulfurique à 100° conduit à l'amide primaire.

Nous avons alors étudié le comportement d'autres α-aminonitriles dans la réaction de Ritter. Nous avons étudié

l'influence de la chaine carbonée et des différents radicaux portés par l'amine.

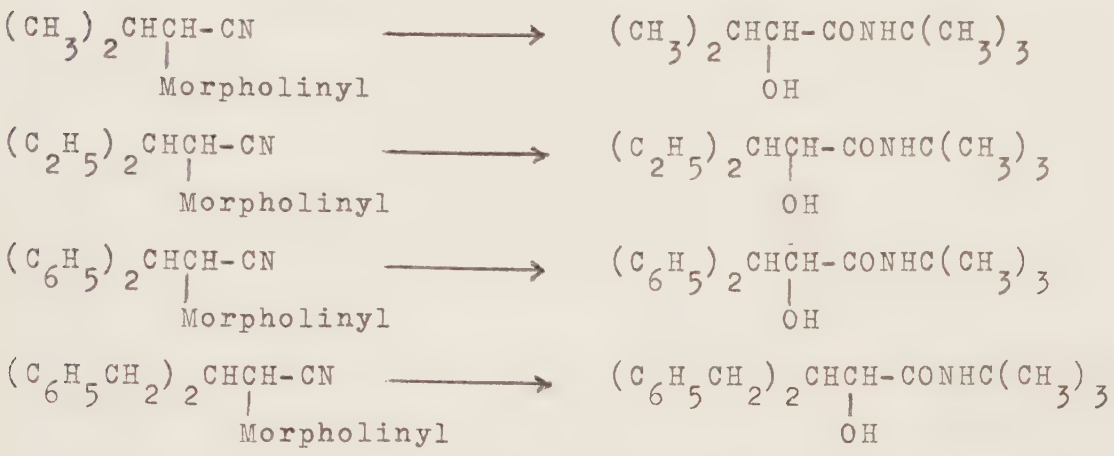
De façon à pouvoir comparer les produits de nos réactions, nous avons préparé les α-hydroxyamides suivants, par réaction de Ritter sur les cyanhydrines :

$CH_3(CH_2)_2CH(OH)-CN$	$CH_3(CH_2)_2CH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 60°
$(CH_3)_2CHCH(OH)-CN$	$(CH_3)_2CHCH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 122°
$(C_2H_5)_2CHCH(OH)-CN$	$(C_2H_5)_2CHCH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 78°
$(CH_3)_3CCH(OH)-CN$	$(CH_3)_3CCH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 92°
$C_6H_5CH_2CH(OH)-CN$	$C_6H_5CH_2CH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 71°
$(C_6H_5)_2CHCH(OH)-CN$	$(C_6H_5)_2CHCH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 153°
$(C_6H_5CH_2)_2CHCH(OH)CN$	$(C_6H_5CH_2)CHCH(OH)-CONHC(CH_3)_3$	F = 165°

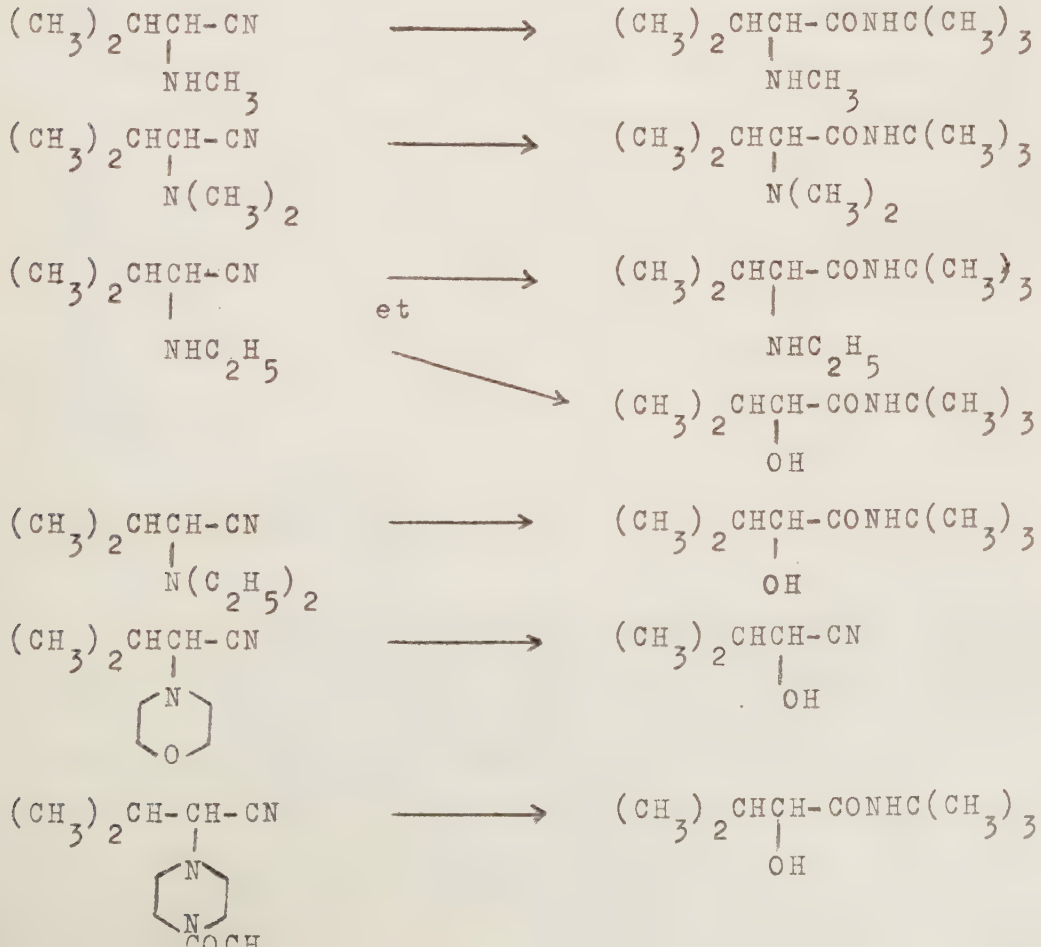
Ensuite nous avons soumis les aminonitriles N-morpholiniques aux conditions de la réaction de Ritter. Ceux à chaine droite nous ont conduits aux α-aminoamides secondaires attendus :

$CH_3(CH_2)_2CH(N\langle CH_2CH_2\rangle O)-CN$	$CH_3(CH_2)_2CH(N\langle CH_2CH_2\rangle O)-CONHC(CH_3)_3$	F = 75°
$C_6H_5CH_2CH(N\langle CH_2CH_2\rangle O)-CN$	$C_6H_5CH_2CH(N\langle CH_2CH_2\rangle O)-CONHC(CH_3)_3$	F = 87°

Par contre, nous avons constaté que, sans exception, les α-aminonitriles soit aliphatiques, soit aromatiques, possédant en α un carbone tertiaire, nous ont toujours donné les α-hydroxy-amides :



Dans un deuxième stade, nous avons voulu connaître l'influence des radicaux attachés à l'amine, et nous avons soumis divers α-aminonitriles isovalériques aux conditions de la réaction de Ritter. Les faits expérimentaux sont résumés dans le tableau suivant :



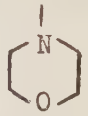
On observe donc, que pour des aminonitriles ayant la même chaine carbonée, la réaction devient anormale à partir d'une certaine longueur de la chaine supportée par l'azote aminée.

Nous avons mis en évidence que la coupure en α-hydroxyamide ne se fait que si :

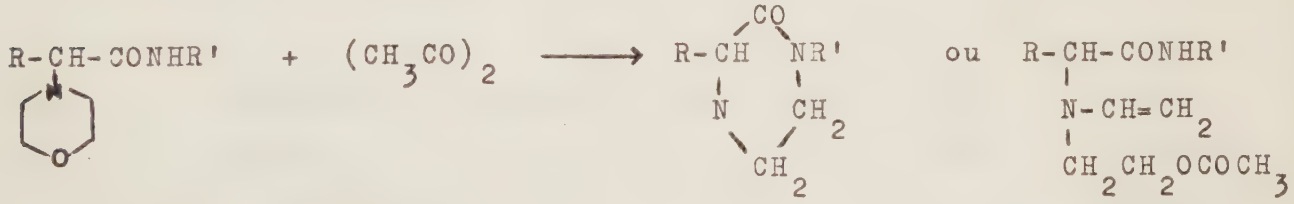
-Iº Le carbone contigu au carbone central est tertiaire

-2º Un des substituants à l'amine dépasse une certaine masse moléculaire

-3º L'aminonitrile est soumis à l'action combinée de l'alcool butylique tertiaire et de l'acide sulfurique.

C- Essais d'ouverture du cycle morpholine des aminoamides 

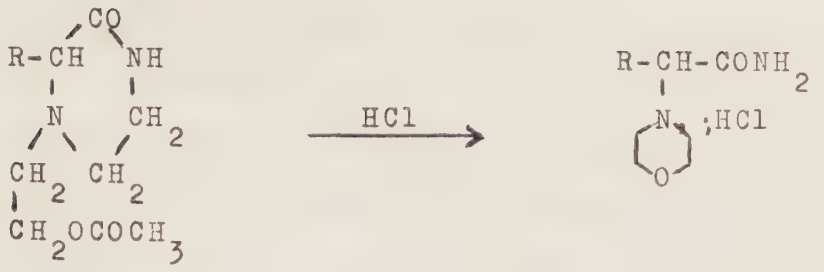
Nous avons fait, par différents réactifs, plusieurs essais d'ouverture du cycle morpholinique des aminoamides. Nous avons obtenu une transformation de cet amide par action de l'anhydride acétique à l'ébullition. L'analyse centésimale, les spectres infra-rouge et ultra-violet, le spectre de résonance magnétique nucléaire et l'indice d'acétyle nous permettent d' attribuer au composé obtenu l'une des structures suivantes :



avec R'= H ou $C(CH_3)_3$

(I) (II)

Les spectres ultra-violet,infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire ne nous ont pas donné d'indications suffisantes pour faire un choix entre ces deux possibilités. La possibilité (I) semble plus vraisemblable mais expliquerait mal que, en milieu éther chlorhydrique, nous revenions au produit de départ :



Nous n'avons pas insisté sur cette éventuelle voie d'accès aux aminoacides α-N-bis(hydroxy-2 éthylés) puisque les structures des composés d'ouverture du cycle morpholinique n'avaient pas été éclaircies.

II- Partie expérimentale.

A- Préparation de certains aldéhydes. Nous avons préparé les trois aldéhydes suivants: $(C_2H_5)_2CHCHO$, $(C_6H_5)_2CHCHO$ et $(C_6H_5CH_2)_2CHO$, par action de deux moles d'alkyl- ou d'aryl-bromo magnésium sur une mole d'éthoxyacétate d'éthyle, puis par hydrolyse du carbinol ainsi formé par l'acide formique.

Iº Aldéhyde diéthylacétique

a) l'éthoxyacétate d'éthyle $C_2H_5OCH_2COOC_2H_5$ HENRY (4I) et ANATOL (3I) est préparé par action de l'éthylate de sodium sur le monochloroacétate d'éthyle.

Monochloroacétate d'éthyle	I M	490 g
Sodium	I M + ℰ	95 g
Alcool anhydre		I500 cm^3

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur, d'un réfrigérant muni d'une garde à Cl_2Ca et d'une ampoule à brome, on prépare la solution d'éthylate de sodium. On y ajoute goutte à goutte, sous une bonne agitation, le monochloroacétate

d'éthyle de manière à obtenir un reflux régulier de l'alcool. Après avoir maintenu le reflux deux heures, on filtre et élimine l'alcool sous vide à moins de 50º. Le résidu est extrait par de l'éther et lavé avec une solution normale d'acide sulfurique par portions de 25 ml puis à l'eau. On sèche la solution éthérée sur sulfate de sodium et on distille. Eb. 60º/I5mm Rdt 360 g (70%)

b) l'éthoxy-I éthyl-2 butanol-2 $(C_2H_5)_2C(OH)CH_2OC_2H_5$ est obtenu par action de deux moles de bromure d'éthyl-magnésium sur une mole d'éthoxyacétate d'éthyle.

Ethoxyacétate d'éthyle	I M	I32 g
Bromure d'éthyle	2,5 M	272,5 g
Magnésium en tournures	2,5 M	60 g

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant muni d'un tube de garde rempli de Cl_2Ca on met le magnésium et 400 cm^3 d'éther anhydre. Après avoir mélangé le bromure d'éthyle avec 275 cm^3 d'éther anhydre, on laisse écouler par l'ampoule 50 cm^3 de ce mélange pour démarrer la réaction. On règle ensuite l'addition du bromure d'éthyle de manière à avoir un reflux régulier de l'éther. Puis on chauffe ½ heure à reflux. En suite, tout en refroidissant fortement le ballon, l'éthoxyacétate d'éthyle est additionné, mélangé à son volume d'éther. Après deux heures de reflux, le magnésien est décomposé par la quantité calculée d'acide acétique dilué trois fois dans l'eau. La phase éthérée est lavée à l'eau et séchée. L'éther est éliminé et le produit résiduaire distillé.

Eb. 70º/ I5mm Rdt 95 g (65%)

c) l'éthyl-2 butyraldéhyde $(C_2H_5)_2CHCHO$ (SOMMELET (42)) est obtenu par action de l'acide formique sur le carbinol précédent.

$(C_2H_5)_2C(OH)CH_2OC_2H_5$	0,65 M	94,6 g
Acide formique	2 vol	200 cm^3

Après chauffage à reflux pendant cinq heures, le mélange réactionnel est versé sur 400 grammes de glace et neutralisé par la soude. Après extraction à l'éther et séchage, l'aldéhyde est distillé.

Eb. 49º/I5 mm Rdt 55%

2º L'aldéhyde diphénylacétique (ANATOL (3I)) est obtenu de la même manière. L'éthoxy-I diphényl-2,2 éthanol-2 est obtenu après distillation, Eb I86º/I0 mm, avec un rendement de 8I%. L'aldéhyde distille à I70º/I0 mm et est obtenu avec un rendement de 92%.

3º L'aldéhyde dibenzylacétique (TIFFENEAU (43)) est préparé comme précédemment. On obtient le dibenzyl-2,2 éthoxy-I éthanol-2 avec 69% de rendement (Eb 20I º/I0mm) et le dibenzylacétaldéhyde avec 82% (Eb. 203º/I8mm)

B- Préparation des cyanhydrines. Celles-ci ont été obtenues soit par action du cyanure de potassium sur la combinaison bisulfitique de l'aldéhyde, soit par action de l'acide cyanhydrique naissant sur l'aldéhyde.

Iº Procédé de KNOEVENAGEL (26). Nous donnerons comme exemple la préparation de $CH_3CH_2\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCN$ (LEVENE (44)).

CH_3CH_2CHO	I M	72 cm^3
Bisulfite de sodium en sol.	I M	200 cm^3
KCN à 90%	I,I M	80 g

L'aldéhyde est ajouté, sous agitation, à la solution de bisulfite de sodium refroidi, en maintenant la température

inférieure à 20º. On continue ensuite l'agitation pendant deux heures. Puis on verse, goutte à goutte, le cyanure de potassium dissous dans deux volumes d'eau. L'agitation est poursuivie pendant encore deux heures.

La cyanhydrine est extraite par de l'éther(3x250 cm^3), la solution éthérée est lavée avec de l'acide sulfurique 0,5 N par portions de 25 cm^3 jusqu'à acidité, rincée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium. Après avoir chassé l'éther sous vide à moins de 40º en prenant soin d'ajouter quelques gouttes d'acide orthophosphorique pour neutraliser l'alcalinité du verre, la cyanhydrine est distillée à I06º/20 mm avec un rendement de 6I%.

Nous avons obtenu ainsi les cyanhydrines suivantes :

Cyanhydrines	Référence	Ebullition ou Fusion (*)	Rendement
$CH_3(CH_2)_2CH(OH)CN$	Ultée (45)	I45º/30 mm	52%
$(CH_3)_2CHCH(OH)CN$	Lipp (46)	I02º/I5 mm	79%
$(C_2H_5)_2CHCH(OH)CN$		I35º/I8 mm	55%
$C_6H_5CH_2CH(OH)CN$	Fourneau (47)	F = 58º (Ether iso + Ether de pétr.)	2I%

(*) Le solvant de cristallisation est donnée entre parenthèses.

2º Méthode de COLONGE (30). Nous décrirons la préparation de la cyanhydrine de l'aldéhyde diphénylacétique (WEISS (48))

$(C_6H_5)_2CHCHO$	0,5 M	I98 g
PO_4H_2K	0,5 M	87 g
KCN à 90%	0,5xI,I M	40 g

Au phosphate monopotassique dissous dans un volume et demi d'eau, on ajoute, sous une bonne agitation, d'abord l'aldéhyde puis le cyanure de potassium dissous dans quatre volumes d'eau. L'agitation est maintenue trois heures. La cyanhydrine formée est extraite par l'éther, l'huile obtenue après élimination de l'éther est mise à digérer dans deux volumes d'éther isopropylique et de cyclohexane (2.6). On obtient ainsi la cyanhydrine avec un rendement de 4I% (F = 54º).

Nous avons préparé de la même manière la cyanhydrine de l'aldéhyde dibenzylacétique: $(C_6H_5CH_2)_2CHCH(OH)CN$ (ANATOL (3I)) avec un rendement de 9I% (F = 97º).

C- Préparation des hydroxy-2 N-tertiobutyl amides.

Ces amides $R\text{-}CH(OH)\text{-}CONHC(CH_3)_3$, ont été obtenus à partir des cyanhydrines correspondantes par addition de l'alcool tertiobutylique sur la triple liaison du nitrile, sous l'influence de l'acide sulfurique. Nous décrirons la préparation de l'hydroxy-2 N-tertiobutyl valéramide.

$CH_3(CH_2)_2CH(OH)CN$	0,2 M	I9,8 g
Alcool tertiobutylique	0,2xI,5 M	I4 cm^3
H_2SO_4 à 66º $B^é$	0,2 M	II cm^3

La cyanhydrine est dissoute dans l'alcool et, à cette solution refroidie, on ajoute l'acide sulfurique sans que la température interne dépasse 40º. Après I h 30 au bain-marie, le milieu réactionnel est versé sur de la glace (I0 volumes par rapport au volume d'acide sulfurique). L'hydroxyamide précipite

et est filtré, séché et cristallisé dans trois volumes d'acétate d'éthyle. On obtient 27,7 grammes soit 80% (F = 62º).

Spectre IR / bandes à 3625 et I660 cm^{-I} (amide)

3410 cm^{-I} (hydroxyle)

Nous avons préparé de la même manière les hydroxyamides suivants :

Hydroxyamides	Rendement	Fusion	Solvant de cristallisation
$(CH_3)_2CH\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CONHC(CH_3)_3$	76%	I22º	Cyclohexane
$(C_2H_5)_2CH\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CONHC(CH_3)_3$	7I%	78º	Pentane
$C_6H_5CH_2\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CONHC(CH_3)_3$	57%	7Iº	Ether de pétrole
$(C_6H_5)_2CH\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CONHC(CH_3)_3$ (*)	57%	I53º	Alcool
$(C_6H_5CH_2)_2CH\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CONHC(CH_3)_3$	62%	I65º	Acétate d'éthyle + éther de pétrole

(*) Anatol (3I)

C- Préparation des dérivés de l'acide R-CH(N)-COOH

Iº Aminonitriles R-CH(N)-CN. Ils sont obtenus soit par action de

$(C_2H_5)_2CHCHCN$ (Morpholinyl)	64%	,Cl.T I20º	Ether de pétrole
$C_6H_5CH_2CHCN$ (Morpholinyl)	4I%	59º	Eth.petr. + Eth.isoprop.

b) procédé de Goldmann et Sachs. Nous décrirons la préparation de l'aminonitrile $(C_6H_5)_2CHCHCN$ (N, O).

$(C_6H_5)_2CHCHCN$ (OH)	0,2 M	42,6 g
Alcool		I00 cm^3
Morpholine	0,2xI,5 M	22 cm^3

Après avoir porté le mélange deux heures à reflux, l'alcool est éliminé sous pression réduite et on obtient un solide fondant à I42º., qui est recristallisé dans I0 volumes d'alcool. F = I44º Rdt 59%.

Nous avons obtenu de la même manière $(C_6H_5CH_2)_2CHCHCN$ (N, O) avec un rendement de 96% après cristallisation dans l'alcool à 96º (F = 82º).

2º Les aminoamides primaires R-CH(N, O)-$CONH_2$ sont obtenus par action de l'acide sulfurique concentré à I00º sur l'aminonitrile correspondant.

Nous décrirons la préparation de $CH_3(CH_2)_2CHCONH_2$ (N, O).

$CH_3(CH_2)_2CHCN$ (N, O)	I M	I68 g
Acide sulfurique à 66ºBé	I vol	I68 cm^3

L'acide sulfurique est ajouté à l'aminonitrile sans que la température interne du mélange dépasse IO°. Le mélange réactionnel est chauffé à IOO° pendant une heure , puis refroidi, versé sur un mélange glace-eau et neutralisé par la soude ION en présence de phénolphtaléine. L'aminoamide est extrait par l'éther puis les solutions éthérées sont lavées et séchées. Après distillation de l'éther, on obtient 60% d'aminoamide brut, qui recristallise dans un volume d'acétate d'éthyle avec un rendement de 29% : (F = 86°). Le chlorhydrate de cet aminoamide est obtenu avec 54% de rendement à partir de l'aminoamide brut (F = I83°).

Nous avons obtenu de la même manière les aminoamides suivants :

Aminoamides	Rendement	Fusion	Solvant de cristallisation
$(CH_3)_2CH\underset{\text{Morpholinyl}}{CH}CONH_2$	80%	I36°	Acétate d'éthyle + Eth.pétrole
$C_6H_5CH_2\underset{\text{Morpholinyl}}{CH}CONH_2$	80%	II5°	Eau

3° Les aminoamides secondaires $R\text{-}\underset{\text{N}}{\underset{\diagup\diagdown}{\text{O}}}CH\text{-}CONHC(CH_3)_3$ sont obtenus par addition de l'alcool tertiobutylique sur la triple liaison d'un aminonitrile sous l'influence de l'acide sulfurique. La préparation de l'aminoamide $CH_3(CH_2)_2\underset{\text{N}}{\underset{\diagup\diagdown}{\text{O}}}CHCONHC(CH_3)_3$ est décrite ci-dessous.

$CH_3(CH_2)_2CH(Morpholinyl)CN$	I M	I68 g
Alcool tertiobutylique	I,5 M	I5I cm^3
Acide sulfurique à 66ºB	2 M	I09 cm^3

A la solution refroidie de l'aminonitrile dans l'alcool tertiobutylique, on ajoute l'acide sulfurique sans que la température interne ne dépasse 50º. Après une heure et demie au bain-marie, le milieu réactionnel est versé sur de la glace et neutralisé par la soude IO N. On soumet cette solution à plusieurs extractions à l'acétate d'éthyle. La phase organique est deshydratée sur sulfate de sodium et soumise à l'action d'un courant de gaz chlorhydrique sec. On obtient alors un précipité qui cristallise dans l'éthanol absolu avec un rendement de 33% (F = I02º). L'aminoamide , obtenu par neutralisation de son chlorhydrate, cristallise dans 2,5 volumes de cyclohexane (F = 75º).

Nous avons obtenu de la même manière l'aminoamide $C_6H_5CH_2CH(Morpholinyl)CONHC(CH_3)_3$ avec un rendement de 67% F=III º (hexane).

4º Aminoacides $R-CH(Morpholinyl)-COOH$. Ils sont obtenus par hydrolyse des aminoamides primaires ou secondaires. Nous décrirons la préparation de $CH_3(CH_2)_2CH(Morpholinyl)COOH$

$CH_3(CH_2)_2CH(Morpholinyl)CONH_2$	0,2 M	37,2 g
HCl à 50%	4 vol	I50 cm^3

Le mélange réactionnel est maintenu à reflux 70 heures, puis on chasse l'acide chlorhydrique sous vide et on reprend le

résidu par 5 volumes d'éthanol pour éliminer le chlorure d'ammonium. Après filtration puis élimination de l'alcool sous vide, on obtient 34 grammes d'un résidu recristallisable dans un mélange d'alcool et d'éther isopropylique (3.I). On obtient ainsi le chlorhydrate d'aminoacide avec 68% de rendement (F = I70º).

Analyse p. $C_9H_{I7}NO_3,HCl$				M = 223,5	
Calc.% :	C	48,32	H	8,05	N 6,26
Tr.		48,I8		8,II	6,26

De la même manière nous avons obtenu $C_6H_5CH_2CHCOOH$ sous forme de chlorhydrate cristallisé dans deux volumes d'eau (F = I33º).

D- Dérivés provenant de l'ouverture de la morpholine.

Les essais d'ouverture (cf partie théorique p.24) du cycle morpholine ont été faits sur les aminoamides primaires ou secondaires. Nous étudierons l'action de l'anhydride acétique sur la morpholino-2 isovaléramide.

Morpholino-2 isovaléramide	0,I5 M	27,9 g
$(CH_3CO)_2O$ distillé	I vol	28 ml

Le mélange réactionnel est chauffé à reflux, puis l'anhydride acétique est distillé sous vide. Le résidu (II3 g) est mis à digérer dans deux volumes d'éther isopropylique. On obtient I2 grammes, soit II% d'aminoamide transformé qui cristallise dans trois volumes d'acétate d'éthyle (F = I36º).

Quand on passe un courant de gaz chlorhydrique sur une solution de cet amide dans l'acétate d'éthyle, on obtient le chlorhydrate du morpholino-2 isovaléramide.

Analyse p. $C_{II}H_{20}N_2O_3$				M = 228		F = I66º
Calc.% :	C	57,89	H	8,77	N	I2,28
Tr.		58,46		8,88		I2,25

Spectre IR Bandes à 3400 et I700 cm^{-I} (amide)

I730 cm^{-I} (ester)

Indice d'acétyle calc. pour deux radicaux acétyle 25,8%

tr. 26,I%

L'anhydride acétique agit de la même manière avec les aminoamides suivants :

Aminoamides de départ	Rendement	Fusion amino-amide transformé	Solvant crist.
$CH_3(CH_2)_2CH(Morpholinyl)CONH_2$	9%	97°	Ether isopropylique
$CH_3(CH_2)_2CH(Morpholinyl)CHCONHC(CH_3)_3$	I0%	II7°	Ether isopropylique
$C_6H_5CH_2CH(Morpholinyl)CONHC(CH_3)_3$	6I%	65°	Eau

E- Etude de la réaction de Ritter anormale. Nous avons soumis différents aminonitriles N-morpholiniques (préparations p.3I et 32) aux conditions de la réaction de Ritter. L'aminonitrile (IM) est dissous dans l'alcool butylique tertiaire (I,5 M). L'acide sulfurique (2M) est ajoutée lentement à cette solution sans que la température interne dépasse 50°. Le mélange réactionnel est alors chauffé Iheure 30 à I00° puis refroidi et versé sur de la glace (I0 vol/SO_4H_2). On alcalinise cette solution par de la soude I0 N. L'amide secondaire cristallise.

Nous avons soumis à ce traitement les aminonitriles suivants :

Aminonitriles de départ	Composé obtenu	Rendement	Fusion
$CH_3(CH_2)_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCN$	$CH_3(CH_2)_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCONHC(CH_3)_3$	33%	75°
$C_6H_5CH_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCN$	$C_6H_5CH_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCONHC(CH_3)_3$	67%	III°
$(CH_3)_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCHCN$	$(CH_3)_2\underset{\text{OH}}{\underset{\vert}{C}}HCHCONHC(CH_3)_3$	23%	I22°
$(C_2H_5)_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCHCN$	$(C_2H_5)_2\underset{\text{OH}}{\underset{\vert}{C}}HCHCONHC(CH_3)_3$	35%	7I°
$(C_6H_5)_2\underset{\text{Morpholinyl}}{\underset{\vert}{C}}HCHCN$	$(C_6H_5)_2\underset{\text{OH}}{\underset{\vert}{C}}HCHCONHC(CH_3)_3$	26%	I53°
$(C_6H_5CH_2)_2\underset{\text{Morph.}}{\underset{\vert}{C}}HCHCN$	$(C_6H_5CH_2)_2\underset{\text{OH}}{\underset{\vert}{C}}HCHCONHC(CH_3)_3$	I2%	I65°

Nous avons ensuite étudié l'influence des radicaux fixés sur l'amine. Nous avons soumis divers α-aminonitriles isovalériques aux conditions de la réaction de Ritter.

I° Les aminonitriles ont été obtenus par les méthodes décrites p.26 et 27.

Aminonitriles obtenus	Références	Méthodes d'obtention	Ebullition ou fusion	Rdt
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_3)CN$	COOK (49)	Knoevenagel	73º/I9mm	67%
$(CH_3)_2CHCH(N(CH_3)_2)CN$	LUTEN (50)	Knoevenagel	69º/20mm	70%
$(CH_3)_2CHCH(NHC_2H_5)CN$		Knoevenagel	II3º/25mm ,HCl I56º	53%
$(CH_3)_2CHCH(N(C_2H_5)_2)CN$	THIOLLAIS (5I)	Goldmann et Sachs	I04º/I5mm	73%
$(CH_3)_2CHCH(N\text{-}C_4H_8\text{-}N)CN$		Goldmann et Sachs	F = 75º (EtOH)	87%
$(CH_3)_2CHCH(N\text{-}C_4H_7(COCH_3)\text{-}N)CN$ *	WELVART (52)	Knoevenagel	F = I3Iº (Ac.Eth.)	69%

(*) L'acétyl-pipérazine employée pour la préparation de l'aminonitrile est préparé selon la méthode de BALTZLY (53).

Nous avons soumis à la réaction de Ritter ces aminonitriles selon les conditions opératoires indiquées p.36. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

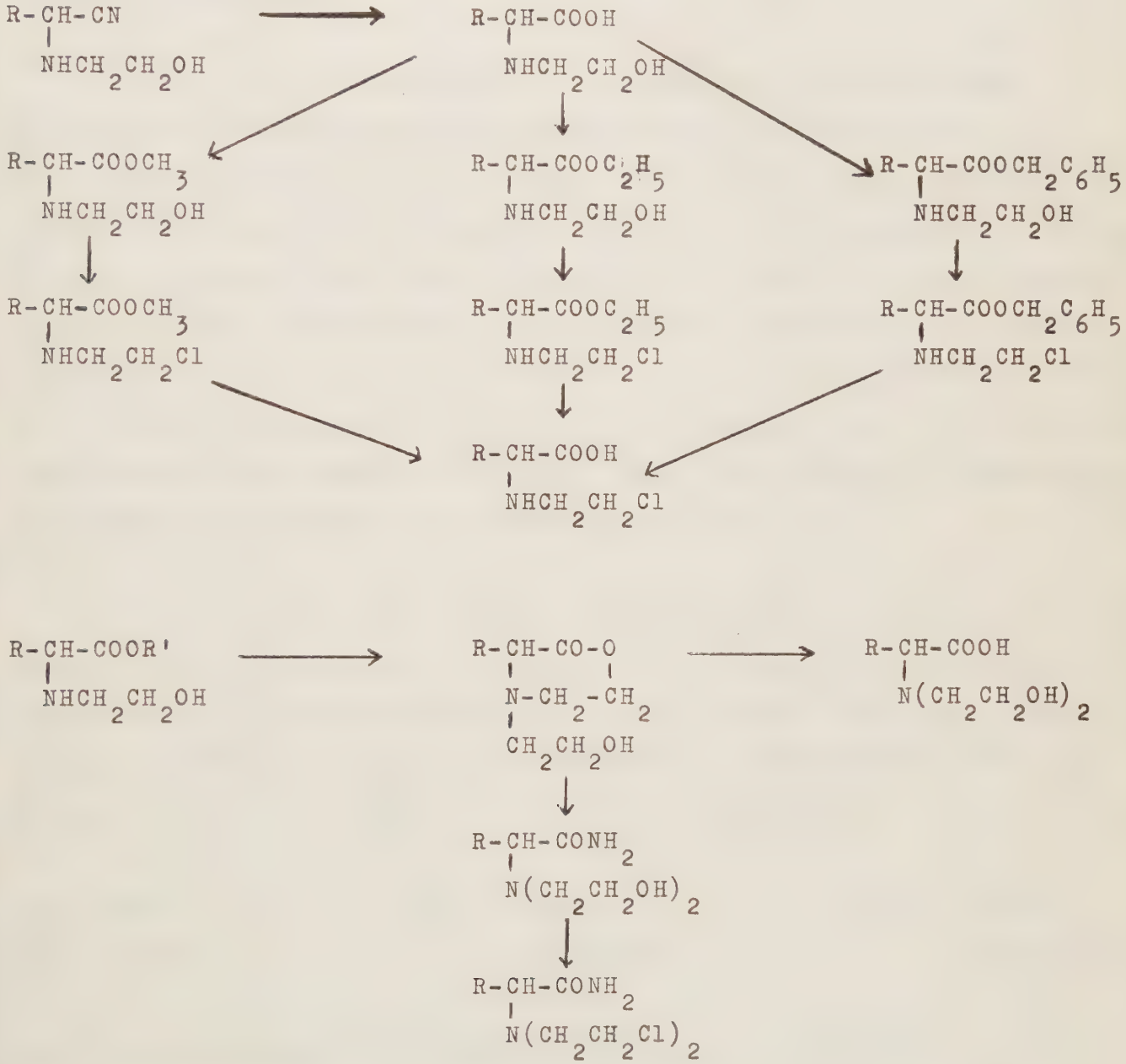
Aminonitriles de départ	Amides obtenus R=$(CH_3)_2CH-$	Fusion (Solv.cryst.)	Rdt	N% Calc.	N% Tr.
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_3)CN$	$RCH(NHCH_3)CONHC(CH_3)_3$	83º (hexane)	48%	I5,05	I4,97
$(CH_3)_2CHCH(N(CH_3)_2)CN$	$RCH(N(CH_3)_2)CONHC(CH_3)_3$	8Iº (pentane)	57%	I4,00	I3,97
$(CH_3)_2CHCH(NHC_2H_5)CN$	$RCH(NHC_2H_5)CONHC(CH_3)_3$	227º, HCl (ac.éthyle)	I3%	II,80	II,70
	et				
	$RCH(OH)CONHC(CH_3)_3$	I20º (cyclohexane)	5%	8,09	8,I6
$(CH_3)_2CHCH(N(C_2H_5)_2)CN$	$RCH(OH)CONHC(CH_3)_3$	I20º (cyclohexane)	I4%	8,09	8,I5
$(CH_3)_2CHCH(N\text{-}C_5H_{10})CN$	$RCH(OH)CONHC(CH_3)_3$	I20º (cyclohexane)	I5%	8,09	8,I3
$(CH_3)_2CHCH(N\text{-}C_4H_8O)CN$	$RCH(OH)CONHC(CH_3)_3$	I20º (cyclohexane)	23%	8,09	8,20
$(CH_3)_2CHCH(N\text{-}C_4H_7N\text{-}COCH_3)CN$	$RCH(OH)CONHC(CH_3)_3$	I20º (cyclohexane)	58%	8,09	8,II

CHAPITRE IV

ETUDE DES DERIVES D'ACIDES AMINES N-ETHYL 2-SUBSTITUES

obtenus par la synthèse de Strecker

Tableau récapitulatif



- o O o -

CHAPITRE IV

ETUDE DES DERIVES D'ACIDES AMINES N-ETHYL 2-SUBSTITUES

obtenus par la synthèse de Strecker.

I- Partie théorique.

Si la diéthanolamine ne permet pas d'accéder aux N-bis(hydroxy-2 éthyl)aminonitriles par la réaction de Strecker, nous avons constaté par contre que l'éthanolamine $H_2NCH_2CH_2OH$ se prêtait très bien à l'obtention des N-(hydroxy-2 éthyl)aminonitriles. Ceux-ci pouvaient être transformés en N-(chloro-2 éthyl)aminoacides (acides N-mono-"ypérités"), dont, comme nous l'avons dit, un seul représentant est connu l'acide N-(chloro-2 éthyl) aspartique. Nous avons ainsi la possibilité d'obtenir une nouvelle série d'aminoacides. Par analogie aux composés de Sommer (I4), ces aminoacides pouvaient présenter une certaine activité antimitotique.

D'autre part, sur ces composés éthyl 2-substitué on devait pouvoir fixer une molécule d'oxyde d'éthylène, nous conduisant ainsi à des dérivés N-bis(hydroxy-2 éthylé). KIPRIANOV (54) a préparé trois acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylé): les analogues de la glycine, de l'alanine et de la phénylglycine:

$CH_2(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$ $\qquad$ $CH_3-CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$ $\qquad$ $C_6H_5CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$

par fixation directe de l'oxyde d'éthylène sur les aminoacides naturels correspondants, alors que son but était de préparer les dérivés N-mono(hydroxy-2 éthyl)aminés:

$$R-CH(NH_2)-COOH + 2\ CH_2-CH_2 \longrightarrow R-CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$$

Notre méthode présentait l'avantage de pouvoir disposer aussi bien des acides aminés N-mono-éthyl-substitué en 2 comme des acides aminés N-bis-éthyl-substitué en 2.

A- Etude des acides aminés N-mono-éthyl-substitué en 2.

Nous ne pouvions pas, dans la réaction de Strècker, opérer avec des amines N(chloro-2 éthylées). Pour les raisons que nous avons exposées p.IO la chloroéthylamine était exclue. Nous avons donc préparé les α-N(hydroxy-2 éthyl)aminonitriles, soit par la méthode de Knoevenagel (26), soit par celle de Goldmann et Sachs (28) modifiée par Anatol (29).

Nous avons réuni p.59 les aminonitriles que nous avons préparés.

Iº Obtention des α-aminoacides N(hydroxy-2 éthylés).

Cocker et Lapworth (32) ont, dès I936, étudié longuement la transformation des aminonitriles en aminoacides correspondants et ont signalés les rendements modestes obtenus dans cette transformation directe. Anatol (3I) transforme préalablement les aminonitriles en aminoamides primaires ou secondaires. La transformation est alors tout à fait satisfaisante. Cependant ces techniques appliquées à nos hydroxy-2 éthyl aminonitriles se sont avérées décevantes. Cet échec est probablement dû à la deshydratation inter- ou intramoléculaire de l'amine N-hydroxy-2 éthylée.

Nous avons donc été amené à rechercher une autre voie d'hydrolyse des aminonitriles. Nous avons alors préparé les esters éthyliques de nos aminoacides par la méthode de Mac ELVAIN (55). Celui-ci a préparé le sarcosinate d'éthyle :

$$\begin{matrix} CH_2\text{-}COOC_2H_5 \\ | \\ NHCH_3 \end{matrix}$$

en faisant agit l'acide chlorhydrique gazeux sur l'aminonitrile en milieu alcoolique.

$$R\text{-}CH(NHCH_2CH_2OH)\text{-}CN + R'OH + HCl + H_2O \longrightarrow R\text{-}CH(NHCH_2CH_2OH)\text{-}COOR'$$

L'eau contenue dans l'alcool absolu est suffisante pour hydrolyser l'iminoester formé transitoirement. Nous avons obtenu les esters d'acide aminé recherchés, mais avec des rendements faibles.

Après de nombreux essais, nous avons obtenu la transformation directe des aminonitriles en aminoacides par l'acide chlorhydrique à froid. Ceci nous a permis d'obtenir, dans tous les cas, les acides aminés N-(hydroxy-2 éthylés), mais avec des rendements très variables selon les aminonitriles de départ.

Les aminoacides N-(hydroxy-2 éthylés) que nous avons préparés sont réunis dans le tableau II p.61.

2º Obtention des α-aminoacides N-(chloro-2 éthylés).

Pour transformer l'aminoacide N-(hydroxy-2 éthylé) en aminoacide N-(chloro-2 éthylé), il fallait bloquer la fonction carboxylique, car tous les agents chlorurants conduisent à des produits de cyclisation. Nous avons bloqué la fonction carboxylique par estérification des acides-aminés α-N-(hydroxy-2 éthylés).

a- Esters des acides aminés α-N-(hydroxy-2 éthylés).

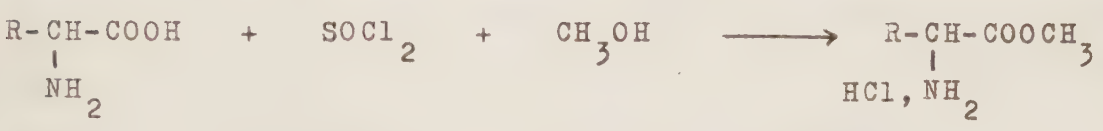
- ester éthylique. La méthode d'estérification la plus généralement employée est celle de CURTIUS et GOEBEL (56) généralisée par FISCHER (57) : action de l'acide chlorhydrique gazeux sur l'aminoacide en suspension dans l'alcool. Mais les rendements d'esterification sont très variables et dans certains cas tendent vers zéro. D'autre part, dans de nombreux cas, les chlorhydrates d'esters d'aminoacides n'ont pu être cristallisés et les esters libres ne sont pas distillables sous un vide de 0,5 mm, car ils se cyclisent en

morpholones.

Les esters éthyliques d'aminoacides, préparés par action de l'acide chlorhydrique sur l'aminoacide en suspension alcoolique, sont réunis dans le tableau III p. 63.

Nous avons alors fait appel à des méthodes de préparation spécifiques des esters d'aminoacides, les esters méthyliques et les esters benzyliques.

- esters méthyliques. Ils ont été obtenus par la méthode de BRENNER (58), généralisée par BOISSONAS (59) :



Le chlorure de thionyle est ajouté sur deux volumes de méthanol refroidi (quantité calculée par rapport au chlorure de thionyle). Au produit de transition ainsi formé (on discute encore la nature de cet intermédiaire), on ajoute l'aminoacide qui est ainsi estérifié. Si en série aromatique, nous avons eu, comme nous l'attendions de bons résultats, nous avons dû constater que, en série aliphatique , nous n'obtenions ni l'ester de l'acide α-amino butyrique, ni celui de la norvaline. Quant à celui de l'acide α-amino heptanoïque, son chlorhydrate n'a pu être cristallisé contrairement à celui de toutes les autres séries.

Nous avons réuni dans le tableau IV p. 64 les esters méthyliques que nous avons préparés.

- esters benzyliques. Ces derniers temps, CIPERA et NICHOLLS (60) ont préconisé une méthode d'obtention des esters benzyliques très utilisés en synthèse peptidique, car ces esters sont scindés par hydrogénolyse Cette méthode consiste à estérifier un aminoacide par l'alcool

benzylique en présence d'acide paratoluénosulfonique dans un solvant à bas point d'ébullition, en entraînant l'eau par azéotropie :

$$R\text{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}\text{-}COOH + C_6H_5CH_2OH \xrightarrow{H^+} R\text{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}\text{-}COOCH_2C_6H_5$$

On isole les esters benzyliques, sous forme de paratoluénosulfonates par exemple, avec de bons rendements.

Nous avons réuni dans le tableau V les aminoesters benzyliques que nous avons préparés.

b- Aminoacides N-mono(chloro-2 éthylés). Le groupement carboxylique des aminoacides ainsi protégé, les aminoacides peuvent être soumis sans détérioration à l'action des agents chlorurants. Nous avons employé de préférence le chlorure de thionyle :

$$R\text{-}\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CH}\text{-}COOR' + SOCl_2 \longrightarrow R\text{-}\underset{\underset{NHCH_2CH_2Cl}{|}}{CH}\text{-}COOR'$$

La chloruration se fait à froid ou à chaud selon les cas. Nous avons observé une seule fois, pour $p.CH_3OC_6H_4\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CH}COOCH_3$ une décomposition de l'aminoester de départ. Nous avons tout de même obtenu, avec un rendement faible, l'ester que nous attendions.

Nous avons réuni dans les tableaux VI, VII et VIII, les esters méthyliques, éthyliques et benzyliques des acides aminés N-(chloro-2 éthylés) p.67,68 et 69.

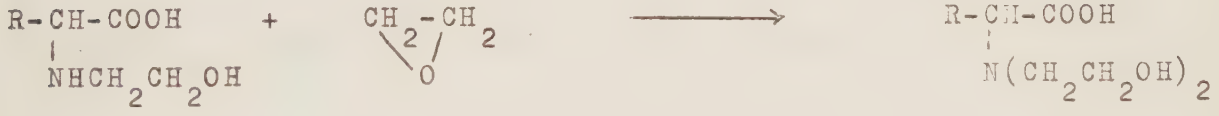
Les aminoacides N-(chloro-2 éthylés) ont été obtenus soit par hydrolyse chlorhydrique des esters d'aminoacides, soit par hydrogénolyse de leurs esters benzyliques. Les aminoacides sont isolés par élimination du solvant réactionnel, sous forme de chlor-

hydrate, ou sous forme d'aminoacide libre. Leur purification est parfois délicate. Ils ont été purifiés soit par cristallisation, soit par une méthode préconisée par BENEDICT (6I) et généralisée par Anatol (3I). L'aminoacide libre est solubilisé par addition de la quantité calculée d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate d'aminoacide ainsi formé est neutralisé par une base tertiaire dont le pK est légèrement supérieur au pK_2 de l'aminoacide. De plus, le chlorhydrate de la base tertiaire ainsi formé doit être soluble dans le milieu réactionnel. Parfois ces deux procédés de purification sont en défaut, nous avons alors soumis à des lavages répétés les aminoacides, les constantes physiques sont tout à fait satisfaisantes.

Nous avons réuni p.70 dans le tableau IX les acides aminés ∝-N-(chloro-2 éthylés).

B- Préparation des acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) par hydroxyéthylation sélective.

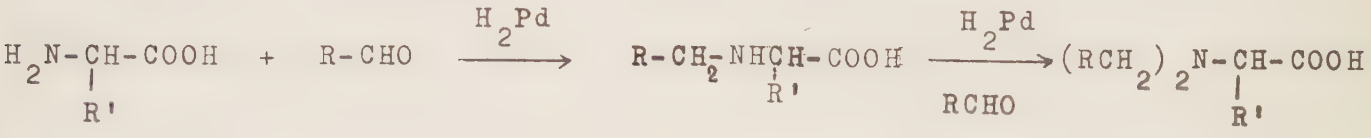
Notre méthode de préparation des acides aminés N-(hydroxy-2 éthylés) nous permettait d'envisager la fixation d'une molécule d'oxyde d'éthylène sur ces aminoacides:



En effet Kiprianov (54), cherchant à préparer la glycine, l'alanine et la phénylglycine N-(hydroxy-2 éthylés) par action de l'oxyde d'éthylène sur l'ester éthylique des aminoacides naturels correspondants, a obtenu, au lieu du composé attendu, le dérivé N-bis(hydroxy-2 éthylé). C'est cette même réaction qui a été utilisée par Lee (I2) pour préparer le seul aminoacide N-bis(chloro-2 éthylé) connu, celui de la phénylalanine.

Nous avons appliqué aux composés vainement cherchés par Kiprianov, les esters d'acides aminés N-mono-(hydroxy-2 éthylés),

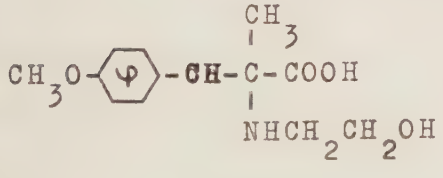
cette réaction avec l'oxyde d'éthylène. La fixation de l'oxyde d'éthylène dépend de la structure de la molécule. Si le carbone en β est tertiaire, la fixation n'a pas lieu. Cette constation est à mettre en parallèle avec les résultats obtenus par BOWMANN (62). En effet Bowmann a préconisé, pour préparer des acides aminés dialkylés, l'hydrogénation du composé obtenu par action des aldéhydes sur les acides aminés en milieu alcalin.



et il a constaté comme nous, que, dans le cas de la valine $(CH_3)_2CH-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$, il n'obtenait que le dérivé monoalkylé.

Il est curieux de rapprocher ces deux faits de la coupure anormale des aminonitriles de même structure dans la réaction de Ritter (p.2I).

Nous avons aussi constaté que, si nous avons affaire à un acide aminé dont le carbone central est quaternaire, la deuxième hydroxyéthylation n'a pas lieu. Nous avons expérimenté ces faits avec les dérivés N-hydroxy-2 éthyl de l'α-méthyl .DOPA méthoxylé (récemment introduite en thérapeutique) :



Il ne nous a pas été possible d'obtenir une deuxième hydroxyéthylation lorsque l'acide aminé comporte une chaine substituée en α ou en β.

Mais cette réaction de dihydroxyéthylation est assez

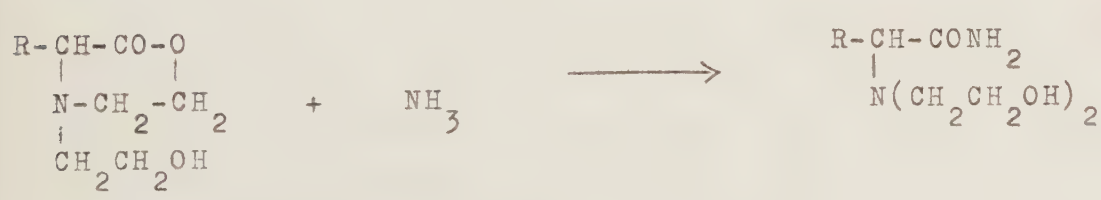
complexe. L'introduction d'un radical N-hydroxy-2 éthylé n'est possible que si le groupement carboxyle est bloqué sous forme d'ester. De plus ce ne sont pas les esters d'acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) attendus qui sont obtenus mais une morpholone, issue d'une transestérification intramoléculaire :

Cependant nous avons pu ouvrir la morpholone soit par action de l'eau, soit par action de la potasse alcoolique et préparer ainsi les acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) ou les sels correspondants. Très peu de représentants étaient décrits dans la littérature.

Nous avons réuni dans le tableau X les acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) que nous avons préparés.(p.72)

C- Chloruration des dérivés d'acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés).

Pour préparer les dérivés chloroéthylés, il fallait que le groupement carboxylique des acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) soit convenablement protégé. En effet, en milieu acide, ces aminoacides s'estérifient intramoléculairement avec formation de morpholone, comme nous l'avons vu. Le seul bloquage possible était de transformer les morpholones en aminoamides par l'ammoniac liquide:



Parallèlement à nous, Lee(I2) avait utilisé cette méthode dans le cas de la phénylalanine.

Nous avons alors cherché à chlorer ces aminoamides :

$$R\text{-}\underset{\underset{N(CH_2CH_2OH)_2}{|}}{CH}\text{-}CONH_2 \;+\; \text{agent de chloruration} \longrightarrow R\text{-}\underset{\underset{N(CH_2CH_2Cl)_2}{|}}{CH}\text{-}CONH_2$$

Alors que nous n'avons pas eu de difficulté pour chlorer les dérivés N-mono-hydroxy-2 éthylés, nous avons rencontré de sérieux écueils dans l'halogénation des dérivés N-bis(hydroxy-2 éthylés). En série aromatique, la chloruration a lieu, mais nous avons constaté avec surprise que l'halogénation, en série aliphatique, donne lieu à une dégradation de la molécule,malgré la similitude des structures. Les N-bis(chloro-2 éthyl)aminoamides sont des composés cristallisés, nous avons réuni p.74 dans le tableau XII les aminoamides que nous avons préparés.

L'hydrolyse acide de ces aminoamides N-bis(chloro-2 éthylés) conduit aux aminoacides N-bis(chloro-2 éthylés) correspondants. Ce sont des huiles incristallisables ainsi que leurs sels spécifiques, qui permettent parfois la séparation sélective des différents acides aminés naturels (flavionates, reineckates, picrates sels de S-benzyl isothiouronium)...

En conclusion, nous avons décrit un nombre assez élevé de dérivés d'acides aminés N-mono-éthylés substitutés en 2. Nous avons démontré que l'on pouvait accéder aux aminoacides N-mono-(chloro-2 éthylés) (un seul représentant était connu et il était obtenu par une réaction particulière de l'acide aspartique), en utilisant la réaction de Strecker. Nous avons constaté avec certains aminonitriles des scissions "hydrolytiques" dans le cas de la réaction de Ritter. L'action de l'oxyde d'éthylène sur les esters d'aminoacides N-mono(hydroxy-2 éthylés) nous a conduit par transestérification intramoléculaire à des morpholones. Celles-ci, par ouverture par des agents chimiques, nous ont permis de préparer soit les acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) ou leurs sels, soit

les aminoamides correspondants. Nous avons préparé, en série aromatique, les dérivés N-bis(chloro-2 éthylés) de ces aminoamides, alors que la chloruration a fait défaut en série aliphatique. La préparation de ces composés permet l'étude de ces substances en tant qu'antimitotiques et permettra éventuellement d'interpréter le mode d'action des dérivés d'acides aminés ypérités à l'azote.

II- Partie expérimentale.

A-Dérivés des aminoacides N-(hydroxy-2 éthylés).

1º Les aminonitriles N(hydroxy-2 éthylés) $R-\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\underset{|}{CH}}-CN$ (Tableau I) ont été obtenus soit par la méthode de Knoevenagel, soit par la méthode de Goldmann et Sachs, méthodes décrites p.26 et 27.

2º Les aminoacides N-(hydroxy-2 éthylés) $R-\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\underset{|}{CH}}-COOH$ (Tableau II) sont obtenus par hydrolyse chlorhydrique de l'aminonitrile correspondant. Nous décrirons la préparation de l'acide (hydroxy-2 éthyl)amino-2 butyrique $CH_3CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\underset{|}{CHCOOH}}$

$CH_3CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\underset{|}{CHCN}}$	0,2 M	29,6 g
HCl concentré	4 vol	100 cm^3

Le mélange réactionnel est laissé six heures à la température du laboratoire. Puis on ajoute 100 cm^3 d'eau. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu repris par 25 cm^3 d'alcool, le chlorure d'ammonium est filtré et l'alcool chassé du filtrat. Le résidu est repris à nouveau par 25 cm^3 d'alcool absolu et la solution filtrée. Cette solution de chlorhydrate d'aminoacide est neutralisée par la triéthylamine jusqu'à pH alcalin. L'amino-

acide précipite. On laisse la nuit. Puis on filtre l'aminoacide, on recueille 2I,4g soit un rendement de 8I%. L'aminoacide brut fond à I7Iº. 2 g d'acide aminé sont dissous dans 5 cm^3 d'eau et précipités par 25 cm^3 d'acétone. On obtient I,2I g soit 6I% (F=I7Iº).

Nous avons rassemblé dans le tableau II p.6I les aminoacides que nous avons préparé par cette méthode.

3º Les esters méthyliques d'aminoacides $R-\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CH}-COOCH_3$ (Tableau III) sont préparés par la méthode de Boissonnas (59). Nous décrirons la préparation de l'(hydroxy-2 éthyl)amino-2 isovalérate de méthyle $(CH_3)_2\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CHCH}COOCH_3$

$(CH_3)_2\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CHCH}COOH$	0,5 M	80,5 g
Méthanol	4 vol	320 cm^3
$SOCl_2$	2 vol	I60 cm^3

Le chlorure de thionyle est ajouté au méthanol sans que la température interne dépasse IOº. Le mélange réactionnel est refroidi par un mélange méthanol-glace. A ce mélange, on ajoute l'aminoacide et on laisse ½ heure à la température du laboratoire, puis on porte à reflux quatre heures. Après avoir éliminé le méthanol sous vide, on obtient un solide que l'on met à digérer dans I50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le produit est ensuite cristallisé dans deux volumes d'éthanol. On recueille 77 g d'ester soit un rendement de 88% (F=96º).

4º Les esters éthyliques d'aminoacides $R-\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CH}-COOC_2H_5$ sont obtenus par la méthode de Fischer (56 et 57)
Nous décrirons la préparation de l'(hydroxy-2 éthyl)amino-2 phényl-2 acétate d'éthyle $C_6H_5\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CHC}OOC_2H_5$. L'ester est obtenu par action de

l'acide chlorhydrique sur l'aminoacide en suspension alcoolique.

$C_6H_5CHCOOH$ $NHCH_2CH_2OH$	0,307 M	60 g
Alcool absolu	IO vol	600 cm^3
HCl gazeux		240 g

A l'éthanol saturé de gaz chlorhydrique, on ajoute l'aminoacide. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant quatre heures. L'alcool et le gaz chlorhydrique en excès sont éliminés sous vide. Le résidu dissous dans le chloroforme est alcalinisé par la soude normale, en présence de phénolphtaléine. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée et le chloroforme est éliminé sous vide. Le résidu (45,6 g) est dissous dans l'acétate d'éthyle et saturé d'acide chlorhydrique gazeux à froid. Le chlorhydrate d'ester d'acide aminé précipite par addition d'éther. On obtient alors 42,9 g soit 53,5% (F=I30º).

Les esters éthyliques d'acides aminés N-(hydroxy-2 éthylés que nous avons synthétisés sont réunis dans le tableau IV p.64.

5º Les esters benzyliques d'aminoacides N-(hydroxy-2 éthylés)

$R-CH(NHCH_2CH_2OH)-COOCH_2C_6H_5$ ont été obtenus par action de l'alcool benzylique en présence d'acide para-toluénosulfonique.

Nous décrirons la préparation de l'(hydroxy-2 éthyl)amino-2 (p.méthoxy phényl)-2 acétate de benzyle $CH_3OC_6H_4-CH(NHCH_2CH_2OH)-COOCH_2C_6H_5$

$p.CH_3OC_6H_4-CH(NHCH_2CH_2OH)-COOH$	0,I M	22,5g
$CH_3-C_6H_4-SO_3H$	0,IxI,4 M	I9,6g
Alcool benzylique	4 vol	90 cm^3
Benzène		500 cm^3

Les réactifs sont placés dans un extracteur de Kumagawa (cartouche de SO_4Mg) et le mélange réactionnel est porté à reflux 20 heures. On élimine le benzène sous pression réduite et on précipite l'ester benzylique par addition de 650 cm^3 d'éther. On filtre et recueille 36,4g, qui sont recristallisés dans un volume d'alcool et 8 volumes d'éther isopropylique. On obtient alors 26,9g soit un rendement de 55% (F=I23º).

Les esters benzyliques que nous avons préparés sont réunis dans le tableau V p.65.

B- Dérivés des aminoacide N-(chloro-2 éthylés) $R\text{-}\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2Cl}{\underset{|}{C}H}\text{-}COOH$

Iº Les esters méthyliques des acides N-(chloro-2 éthyl)aminés

$R\text{-}\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2Cl}{\underset{|}{C}H}\text{-}COOCH_3$ ont été obtenus par action du chlorure de thionyle sur les aminoesters N-(hydroxy-2 éthylés) correspondants. Nous décrirons la préparation du (chloro-2 éthyl)amino-2 méthyl-2 phényl-3 propionate de méthyle $C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2Cl}{\underset{|}{C}(CH_3)}COOCH_3$

$C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\underset{|}{C}(CH_3)}COOCH_3$, HCl	0,I M	27,35 g
$SOCl_2$	I vol	27,5 cm^3
Chloroforme	2 vol	55 cm^3

Le chlorure de thionyle est ajouté lentement à la solution chloroformique du chlorhydrate d'aminoester. Après une nuit à la température ambiante, on porte une heure à reflux. Puis les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu repris par 2,5 volumes d'acétate d'éthyle. On obtient alors 26g qui sont recristallisés dans un mélange alcool-éther (2.2), on obtient alors 23,5 g soit 80% (F=I42º).

2º Les esters éthyliques des acides aminés N-(chloro-2 éthylés) sont obtenus par action du chlorure de thionyle sur l'ester aminé N-(hydroxy-2 éthylé) correspondant. Les conditions opératoires sont les mêmes que précédemment.

Les esters $R-\underset{\underset{NHCH_2CH_2Cl}{|}}{CH}-COOC_2H_5$ que nous avons préparés sont réunis dans le tableau VII p.68 .

3º Les esters benzyliques des acides aminés N-(chloro-2 éthylés) sont obtenus par action du chlorure de thionyle sur l'ester aminé N(hydroxy-2 éthylé) correspondant. Les conditions opératoires sont les mêmes que p.53.

Nous avons réuni p.69 dans le tableau VIII les esters benzyliques $R-\underset{\underset{NHCH_2CH_2Cl}{|}}{CH}-COOCH_2C_6H_5$ que nous avons synthétisés.

4º Les acides aminés N-(chloro-2 éthylés) sont obtenus soit par hydrolyse des aminoesters méthyliques, éthyliques ou benzyliques, soit par hydrogénolyse des aminoesters benzyliques.

a) par hydrolyse. Nous décrirons la préparation de l'aminoacide $CH_3CH_2\underset{\underset{NHCH_2CH_2Cl}{|}}{CH}COOH$.

$CH_3CH_2\underset{\underset{NHCH_2CH_2Cl}{|}}{CH}COOCH_2C_6H_5$, HCl	0,0295 M	7,9 g
Acide chlorhydrique à 50%	4 vol	32 cm^3

On maintient le mélange réactionnel 4 heures à reflux. On élimine l'acide chlorhydrique sous vide et on reprend par 20 cm^3 d'éthanol. La solution est neutralisée par 5 cm^3 de tertiobutylamine L'aminoacide est alors précipité par addition de 20 cm^3 d'acétone. On filtre et on recueille 3,2 g. L'aminoacide est recristallisé dans IO cm^3 d'éthanol. On obtient alors 2,9 g soit un rendement de 60% (F=I7Iº).

b) par hydrogénolyse. Nous décrirons la préparation de l'acide (chloro-2 éthyl)amino-2 phényl-2 acétique $C_6H_5CHCOOH$ $NHCH_2CH_2Cl$

- préparation du catalyseur

Noir anticarbone L 25	IO g
Chlorure de Palladium (à 20% Pd métal)	5 cm^3
Eau	95 cm^3

Après avoir mis dans la fiole à hydrogéner les réactifs, on laisse le mélange absorber l'hydrogène jusqu'à refus (env. 500 cm^3 et 2 heures). Puis on filtre le catalyseur, le lave à l'eau jusqu'à disparition des ions Cl^-, puis deux fois à l'alcool.

- hydrogénolyse proprement dite

Catalyseur ci-dessus		
$C_6H_5CHCOOCH_2C_6H_5$	0,029 M	IOg
$HCl,NHCH_2CH_2Cl$		
Alcool		200 cm^3

On laisse le mélange absorber l'hydrogène jusqu'à refus à la température du laboratoire (650cm^3 et 2 heures). On filtre, le filtrat est neutralisé par 2,5 cm^3 de pyridine et précipite immédiatement. Après une nuit à la glacière, on filtre et recueille 5,45 g soit 85%.

Les aminoacides N-(chloro-2 éthylé) synthétisés sont réunis p.70 dans le tableau IX.

C- Dérivés des acides aminés N-bis-(hydroxy-2 éthylés) $R-CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$

Iº Les morpholones $R-CH(N-CH_2-CH_2-CH_2CH_2OH)-CO-O$ ont été obtenues par action de l'oxyde d'éthylène sur les esters éthyliques ou méthyliques d'acide

aminé. Nous décrirons la préparation de l'(hydroxy-2 éthyl)-4 pentyl-3 morpholinone-2 $CH_3(CH_2)_4CH(N(CH_2CH_2OH)-CH_2-CH_2)-CO-O$

$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOC_2H_5$	0,I M	2I,7 g
Oxyde d'éthylène	I vol	22 cm^3
Méthanol	2 vol	44 cm^3

Le mélange réactionnel est laissé trois jours à 4º. Puis les solvants sont éliminés sous pression réduite. La morpholone est une huile fluide caractérisée par ses produits d'ouverture et son spectre IR. Le produit brut est suffisamment pur pour la préparation de l'amide et de l'acide N-bis-(hydroxy-2 éthylés).

Spectre IR bandes à 3420 cm^{-I} (hydroxyle)
I736 cm^{-I} (carbonyle)

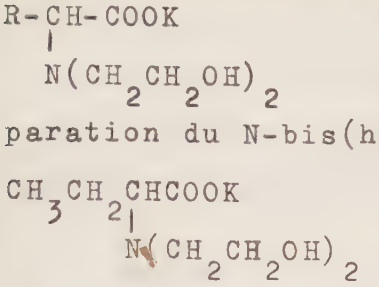
2º Les acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) sont préparés par action de l'eau sur la morpholone précédente. Nous décrirons la préparation de l'acide N-bis(hydroxy-2 éthyl)amino-2 heptanoïque $CH_3(CH_2)_4CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOH$

Morpholone précédente	0,0I M	2,I5 g
Eau	I0 vol	2I,5 cm^3

Le mélange réactionnel est porté une heure à reflux, puis l'eau est éliminé sous vide et le résidu repris par I0 volumes d'acétone. Le solide est filtré et on recueille I4,9 g soit 72% (F=II9º).

Les aminoacides N-bis(hydroxy-2 éthylés) que nous avons préparés sont réunis dans le tableau X p.72.

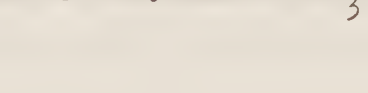
3º Les sels potassiques des aminoacides N-bis(hydroxy-2 éthylés) ont été obtenus par action de la potasse alcoolique sur la morpholone. Nous décrirons la préparation du N-bis(hydroxy-2 éthyl)amino-2 butyrate de potassium



Morpholone	0,0482 M	8,39 g
KOH en pastilles	0,0482 M	2,7 g
Ethanol		I0 cm^3

Le mélange réactionnel est mis à reflux pendant une heure. Puis l'alcool est éliminé sous vide, le résidu est mis à digérer dans 50 cm^3 d'un mélange d'alcool-acétate d'éthyle (2.3). Après filtration, on obtient 3,I g soit 28% (F=I23º).

Les sels potassiques d'aminoacides N-bis(hydroxy-2 éthylés) que nous avons préparés sont réunis dans le tableau X p.72.

4º Les aminoamides N-bis(hydroxy-2 éthylés) sont préparés par action de l'ammoniac sur la morpholone. Nous décrirons la préparation du N-bis(hydroxy-2 éthyl)amino-2 butyramide  (Tableau XI)

Morpholone	0,I62 M	28,05 g
NH_3 liquide		I00 cm^3

La morpholone est placée dans une ampoule à sceller et refroidie à -35º. On verse l'ammoniac et on scelle l'ampoule. Après 70 heures à la température du laboratoire, on reprend le mélange réactionnel par 500 cm^3 d'éthanol. L'éthanol et l'ammoniac résiduel sont éliminés sous vide. L'huile résultante n'a pu être

cristallisée. Cette huile dissoute dans 200 cm^3 d'acétate d'éthyle est soumise à l'action du gaz chlorhydrique. Le solide résultant est filtré et recristallisé dans un mélange éthanol-acétate d'éthyle; après filtration, on obtient 3I,9 g soit 4I% (F=I24°).

E- Dérivés des acides N-bis(chloro-2 éthyl)aminés $R-\underset{\underset{N(CH_2CH_2Cl)_2}{|}}{CH}-COOH$

- Les N-bis(chloro-2 éthyl)aminoamides $R-\underset{\underset{N(CH_2CH_2Cl)_2}{|}}{CH}-CONH_2$ sont obtenus par action du chlorure de thionyle sur les N-bis(hydroxy-2 éthyl)aminoamides. Nous décrirons la préparation du N-bis(chloro-2 éthyl)amino-2 phényl-4 butyramide $C_6H_5CH_2CH_2\underset{\underset{N(CH_2CH_2Cl)_2}{|}}{CH}CONH_2$ (Tableau XII)

$C_6H_5CH_2CH_2\underset{\underset{N(CH_2CH_2OH)_2}{|}}{CH}CONH_2$, HCl	0,0I M	3,02 g
$SOCl_2$		60 cm^3

Après avoir ajouté au chlorure de thionyle refroidi le chlorhydrate d'aminoamide, on laisse sous agitation I heure à la température du laboratoire et une heure à 45°. Le mélange réactionnel est alors refroidi et versé sur 250 cm^3 d'éther anhydre. On filtre et recueille 2,7 g soit un rendement de 79% (F=I2I°).

- o O o -

TABLEAU I $R-CH(NHCH_2CH_2OH)-CN$

Aminonitriles	Réf. ou nº	Rdt (a)	Fusion (Solv.Crist;)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (b)	Ainley (63)	51%	57º (Ac.Eth.)	56,25 9,37 21,87 / 56,02 9,64 21,98
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (b)	Farben (64)	62%	50º (EthIso+Eth)	Litt. Eb. 126º/20mm
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (b)	Farben (64)	76%	38º (EthIso)	Litt. Eb. 132º/20mm
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (b)	DC 158	72%	36º (EthIso)	52,28 9,23 13,55 / 52,50 9,63 13,61
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (c)	Ainley (63)	38%	HCl, 132º (EtOH+Eth.)	Litt. Eb. 160º/17 mm
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (c)	DC 160	28%	HCl, 115º (Ac.Eth.)	58,27 6,62 12,36 / 57,92 6,73 12,63
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2OH)CN$ (c)	DC 159	85%	HCl, 63º (EtOH+Eth.)	54,43 6,23 11,55 / 53,85 6,51 11,61
$C_6H_5CH(CH_3)C(NHCH_2CH_2OH)CN$	DC 164	66%	HCl, 124º	59,87 7,07 11,63 § / 59,72 7,22 11,78

$(C_6H_5CH_2)_2CHCHCN$ (c) $NHCH_2CH_2OH$	DC I52	64%	HCl, III° Ac.Eth.	68,98 6,66 8,47 68,82 6,77 8,59		
$C_6H_5CH_2CH_2CHCN$ (c) $NHCH_2CH_2OH$	DC I60	55%	HCl, I05° EtOH+Eth.	59,87 7,07 II,63 59,39 7,I6 II,5I		

(a) rendement en produit cristallisé

(b) obtenu par la méthode de Knoevenagel

(c) obtenu par la méthode de Goldmann et Sachs

TABLEAU II

$R-CH(NHCH_2CH_2OH)-COOH$

Aminoacides	Réf. ou nº	Rdt (*)	Fusion (Solv.crist)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	DC 49	6I%	I9Iº (Eau+EtOH)	48,98 8,84 9,52 / 49,07 8,64 9,48
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	Farben (64)	25%	225º (Eau+Acétone)	52,I7 9,3I 8,69 / 52,05 9,28 8,7I
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	DC 6I	82%	205º (Eau+EtOH)	52,I7 9,3I 8,69 / 52,09 9,09 8,7I
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	DC 96	25%	2I2º (Eau+Acétone)	57,I4 I0,05 7,4I / 57,22 I0,07 6,83
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	Kawahara (65)	53%	205º (Eau)	6I,53 6,66 7,I8 / 6I,43 6,5I 6,83
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	Kawahara (65)	52%	245º (Eau+EtOH)	58,66 6,66 6,22 / 58,44 6,68 6,I8
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOH$	DC 33	30%	I95º (HCl N+Pyr:)	63,I5 7,I7 6,69 / 62,97 7,I9 6,8I
$C_6H_5CH_2C(CH_3)(NHCH_2CH_2OH)COOH$	DC II3	29%	229º (Eau)	62,06 8,I8 6,03 / 62,20 7,9I 6,I6

$(C_6H_5CH_2)_2CHCHCOOH$ $NHCH_2CH_2OH$	DC I54	63%	240º HCl N+NH_4OH	72,84 7,33 4,47 72,20 7,30 4,23
$C_6H_5CH_2CH_2CHCOOH$ $NHCH_2CH_2OH$	DC II5	I7%	204º Eau	64,57 7,62 6,28 64,53 7,60 6,28

(*) rendement en produit cristallisé

TABLEAU III

$$R\text{-}\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}\text{-}COOC_2H_5$$

Esters éthyliques	Nº	Rdt	Fusion (Solv.crist.)	Analyse Calc. / Tr.	C%	H%	N%
$CH_3CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	-	94%	brut	-			
$CH_3(CH_2)_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	DC 24	56%	92º (EtOH+Eth.iso)	Calc.	47,89	6,20	8,87
				Tr.	47,7I	6,4I	9,I0
$(CH_3)_2CH\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	-	28%	brut	-			
$CH_3(CH_2)_4\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	DC 98	46%	79º (Ac.Eth.)	Calc.	6I,20	7,3I	3,I0
				Tr.	6I,08	7,28	2,86
$C_6H_5\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	DC 77	53%	I30º (Ac.Eth.+Eth.)	Calc.	55,49	6,93	5,39
				Tr.	55,39	6,35	5,4I
$CH_3OC_6H_4\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	-	67%	brut	-			
$C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	DC I09	28%	I7Iº (AcEth+EthIso)	Calc.	57,03	7,3I	5,II
				Tr.	56,88	7,39	5,II
$(C_6H_5CH_2)_2\underset{\displaystyle NHCH_2CH_2OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}COOC_2H_5$, HCl	DC I56	56%	II6º (Alcool)	Calc.	66,75	7,4I	3,70
				Tr.	66,88	7,33	3,55

TABLEAU IV $R-CH(NHCH_2CH_2OH)-COOCH_3$

Esters méthyliques	N°	Rdt	Fusion (Solv. Crist)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DC 61	88%	96° (Alcool)	45,39 8,51 6,62 / 45,18 8,71 7,04
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	-	91%	brut	-
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DC 79	54%	131° (EtOH+AcEth)	53,76 6,51 5,70 / 53,58 6,57 5,54
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DC 84	54%	52° (Ac.Eth.)	60,25 7,11 5,85 / 60,25 6,93 5,95
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DC 78	67%	90° (EtOH+AcEth.)	55,49 6,93 5,39 / 55,48 7,03 5,49
$C_6H_5CH_2-C(CH_3)(NHCH_2CH_2OH)-COOCH_3$, HCl	DCII4	67%	104° (EtOH+AcEth.)	57,03 7,31 5,11 / 57,17 7,26 5,19
$(C_6H_5CH_2)_2CHCH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DCI55	78%	145° (Alcool)	66,02 7,15 3,85 / 65,87 7,22 3,72
$C_6H_5CH_2CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_3$, HCl	DCII6	58%	115° (Alcool)	57,03 7,31 5,11 / 56,99 7,23 5,17

TABLEAU V $R\text{-}CH(NHCH_2CH_2OH)\text{-}COOCH_2C_6H_5$

Esters benzyliques (*)	Nº	Rdt	Fusion (Solv. Crist.)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 107	58%	70º (Ac.Eth.)	58,68 6,60 3,42 58,40 6,80 3,46
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 53	83%	88º (Ac.Eth.)	59,57 6,85 3,31 59,73 6,82 3,21
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 75	76%	112º (Ac.Eth.)	59,57 6,85 3,31 59,44 6,92 3,36
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 97	52%	79º (Ac.Eth.)	61,20 7,31 3,10 61,08 7,28 2,86
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 52	58%	122º (EtOH+EthIso)	63,08 5,90 3,06 63,18 5,97 2,99
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2OH)COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC 83	74%	123º (EtOH+EthIso)	61,61 5,95 2,87 61,35 5,95 2,94
$C_6H_5CH_2CH_2CH(NHCH_2CH_2OH)COOC_6H_5$ PTS,	DC 118	72%	115º (EtOH+Ether)	63,69 6,15 2,97 63,02 6,21 3,03

$C_6H_5CH_2-\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC I53	97%	70º (Ac.Eth.)	64,33	6,39	2,88
				64,33	6,43	2,97
$C_6H_5CH_2CH_2\underset{\underset{NHCH_2CH_2OH}{|}}{CH}COOCH_2C_6H_5$ PTS,	DC II8	56%	78º (Ac.Eth.)	64,33	6,39	2,88
				64,24	6,55	2,85

(*) Ces esters ont été isolés sous forme de para-toluénosulfonates (PTS).

TABLEAU VI $R\text{-}CH(NHCH_2CH_2Cl)\text{-}COOCH_3$

Esters méthyliques	Nº	Rdt	Fusion (Solv.Crist.)	Analyse Calc. / Tr.	C%	H%	N%
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC 69	55%	I3Iº (Ethanol)	Calc.	4I,73	7,39	6,08
				Tr.	4I,87	7,57	6,I5
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC I00	75%	9Iº (EtOH+EthIso)	Calc.	46,5I	8,I4	5,42
				Tr.	46,35	8,I7	5,26
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC 80	78%	I69º (EtOH+Ether)	Calc.	50,00	5,68	5,30
				Tr.	49,99	5,78	5,28
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC 90	27%	I67º (Ac.Eth.)	Calc.	48,97	5,78	4,76
				Tr.	49,05	5,78	4,72
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC II0	50%	I38º (Ethanol)	Calc.	5I,80	6,II	5,03
				Tr.	52,25	6,46	4,96
$C_6H_5CH_2\text{-}C(CH_3)(NHCH_2CH_2OH)\text{-}COOCH_3$, HCl	DC I26	80%	I42º (EtOH+Ether)	Calc.	53,42	6,50	4,79
				Tr.	53,42	6,62	4,72
$(C_6H_5CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$, HCl	DC I6I	86%	I06º (Ac.Eth.+Eth)	Calc.	62,98	6,6I	3,67
				Tr.	62,84	6,37	3,77
$C_6H_5CH_2CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_3$	DC II9	76%	I09º (EtOH+Eth)	Calc.	53,42	6,50	4,79
				Tr.	53,5I	6,56	4,86

TABLEAU VII $R-CH(NHCH_2CH_2Cl)-COOC_2H_5$

Esters éthyliques	Nº	Rdt	Fusion (Solv. Crist.)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC 50	46%	96º (EtOH+Ac.Eth)	4I,73 7,39 6,08 / 4I,9I 7,20 6,06
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC 25	58%	II5º (Ethanol)	44,26 7,73 5,74 / 44,3I 7,82 5,66
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC 7I	63%	I65º (Ethanol)	44,26 7,73 5,74 / 44,3I 7,82 5,5I
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC IOI	5I%	65º (AcEth+EthIso)	48,53 8,45 5,I4 / 48,79 8,46 5,20
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC 8I	50%	I38º (EtOH+Eth.)	5I,79 6,60 5,03 / 5I,62 6,6I 5,03
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC 85	56%	I32º (EtOH+Eth.)	50,65 6,I6 4,54 / 50,67 6,08 4,57
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$, HCl	DC III	72%	II5º (EtOH+AcEth)	53,42 6,50 4,76 / 53,4I 6,70 4,97
$(C_6H_5CH_2)_2CHCH(NHCH_2CH_2Cl)COOC_2H_5$	DC I62	48%	II7º (Ac.Eth.)	63,72 6,88 3,54 / 63,46 6,8I 3,6I

TABLEAU VIII $R\text{-}CH(NHCH_2CH_2Cl)\text{-}COOCH_2C_6H_5$

Esters benzyliques	N°	Rdt	Fusion (SolvCrist)	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC I37	76%	I04° (EtOH+Eth.)	53,42 6,50 4,79 53,68 6,57 4,8I
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC 56	5I%	II2° (Ethanol)	54,90 6,86 4,57 54,80 6,57 4,8I
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC I34	63%	II4° (Ac.Eth.)	54,90 6,86 4,57 54,99 7,04 4,50
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC 99	58%	86° (Ac.Eth.)	57,48 7,48 4,I9 57,54 7,56 4,I8
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC 65	54%	II3° (EtOH+Eth.)	60,00 5,59 4,I2 59,94 5,54 4,I7
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC 9I	25%	I28° (AcEth+Eth)	58,37 5,67 3,78 58,40 5,67 3,78
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC 68	59%	I24° (EtOH+EthIso)	6I,0I 5,93 3,95 6I,I0 6,08 4,06
$C_6H_5CH_2C(CH_3)(NHCH_2CH_2Cl)COOCH_2C_6H_5$, HCl	DC I57	38%	III° (Ac.Eth.)	6I,95 6,25 3,80 6I,82 6,22 3,85

TABLEAU IX $R-CH(NHCH_2CH_2Cl)-COOH$

Aminoacides	Nº	Rdt	Fusion (Solv.Crist.)	Analyse Calc. C%	H%	N%
				Tr.		
$CH_3CH_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC 87	60%	I7Iº (Ethanol)	43,50	7,25	8,45
				43,73	7,74	8,6I
$CH_3(CH_2)_2CH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC 32	52%	I55º (Ethanol)	46,79	7,79	7,80
				46,59	7,94	7,65
$(CH_3)_2CHCH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC 72	68%	I76º (HCl N+Pyridine)	46,79	7,79	7,80
				46,58	7,79	7,7I
$CH_3(CH_2)_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC I02	53%	I59º (Ethanol)	52,05	8,67	6,75
				52,20	8,90	6,7I
$C_6H_5CH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC 66	85%	I93º (Ethanol)	56,20	6,55	5,62
				56,I4	6,52	5,72
$CH_3OC_6H_4CH(NHCH_2CH_2Cl)COOH$	DC 86	93%	I75º (Ethanol)	54,20	5,75	5,75
				54,08	5,90	5,86
$C_6H_5CH_2CH(NHCH_2CH\ Cl)COOH$	DC II2	66%	204º (Ethanol)	58,03	6,I5	6,I5
				58,I8	6,22	6,00
$C_6H_5CH_2C(CH_3)(NHCH_2CH_2Cl)COOH$, HCl	DC I27	76%	I7Iº (EtOH+Eth.)	5I,79	6,II	5,03
				5I,83	6,22	4,97

$C_6H_5CH_2CH_2CHCOOH$ $NHCH_2CH_2Cl$	DC I20	84%	I74° (Eau)	59,7I 6,62 5,79 59,36 6,67 5,73
$(C_6H_5CH_2)_2CHCHCOOH$ CH_2CH_2Cl	DC I63	50%	I92°	68,78 6,63 4,22 68,65 6,55 4,I2

TABLEAU X $R-CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-COOH$

Aminoacides ou leurs sels de potassium	N° ou Réf.	Rdt	Fusion	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$CH_3CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOK$	DC I33	28%	I23°	4I,92 6,98 6,II
			EtOH+AcEth	42,II 7,22 6,I4
$CH_3(CH_2)_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOH$	DC 54	72%	II9°	52,68 9,27 6,83
			Acétone	52,80 9,35 6,87
$CH_3(CH_2)_4CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOH$	DC I03	74%	I89°	56,65 9,87 6,00
			Acétone	56,80 9,89 5,99
$C_6H_5CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOK$	Kiprianov (54)	6I%	I56°	5I,98 5,77 5,05
			Ethanol	52,05 6,II 5,04
$CH_3OC_6H_4CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOH$	DC 39	75%	I50°	57,99 7,06 5,20
			(EtOH+Ac)	58,0I 7,09 5,26
$C_6H_5CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOK$	Lee (I2)	60%	I40°	53,6I 6,I5 4,98
			Acétone	53,42 6,I3 4,8I
$C_6H_5CH_2CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)COOH$	DCI22	80%	I8I°	62,93 7,86 5,24
			(EtOH)	62,95 7,86 5,58

TABLEAU XI $R-CH(N(CH_2CH_2OH)_2)-CONH_2$

Aminoamides	Nº ou Réf.	Rdt	Fusion (Solv. Crist.)	Analyse Calc. / Tr.	C%	H%	N%
$CH_3CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$ HCl	DCI39	4I%	I24º (EtOH)	Calc.	42,38	8,39	I2,36
				Tr.	42,39	8,42	I2,45
$CH_3(CH_2)_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$ HCl	DC 45	82%	I27º (EtOH+Ether)	Calc.	44,90	8,73	II,64
				Tr.	44,98	8,86	II,64
$CH_3(CH_2)_4CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$ HCl	DC I05	83%	II4º (Ethanol)	Calc.	49,I7	9,3I	I0,42
				Tr.	48,85	9,33	I0,50
$C_6H_5CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$	DC 73	56%	I04º (Ethanol)	Calc.	60,20	7,56	II,76
				Tr.	60,62	7,57	II,89
$CH_3OC_6H_4CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$ HCl	DC 89	74%	I95º (Eau+EtOH)	Calc.	5I,23	6,89	9;I9
				Tr.	5I,25	6,88	9,2I
$C_6H_5CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$	Lee (I2)	65%	86º (AcEth+EthIso)	Calc.	6I,48	7,98	I0,99
				Tr.	6I,90	7,93	II,II
$C_6H_5CH_2CH_2CH(N(CH_2CH_2OH)_2)CONH_2$	DC I23	67%	I60º (Ac.Eth.)	Calc.	55,54	7,6I	9,06
				Tr.	55,26	7,68	9,58

TABLEAU XII $R-CH(N(CH_2CH_2Cl)_2)-CONH_2$

Aminoamides	Rdt	F(°C)	Solv. Cryst.	Analyse Calc. C% H% N% / Tr.
$C_6H_5CH(N(CH_2CH_2Cl)_2)CONH_2$ (Izumi (66)) HCl	73%	70°	Acétate d'éthyle	46,23 5,47 8,98 46,30 5,67 8,77
$CH_3OC_6H_4CH(N(CH_2CH_2Cl)_2)CONH_2$ DC 95 HCl	75%	87°	Acétate d'éthyle	43,39 5,56 7,78 42,96 5,36 8,15
$C_6H_5CH_2CH(N(CH_2CH_2Cl)_2)CONH_2$ (Lee (12))	76%	ne fond pas	Dichloro éthane	48,22 5,25 8,65 48,25 5,20 8,67
$C_6H_5CH_2CH_2CH(N(CH_2CH_2Cl)_2)CONH_2$ DC 124	79%	121°	Ether	49,48 6,18 8,24 49,61 6,49 8,47

BIBLIOGRAPHIE

(I) Bergel F. et StocK J.A. — J.Chem.Soc. I954,2409

(2) Larionov L.F., Khoklov A.S.... — Lancet I955,II,I69

(3) Davis W., Roberts J.J. et Ross W. — J.Chem.Soc. I955,890

(4) Bergel F. et Lewis G.E. — J.Chem.Soc. I957,I8I6

(5) de Graw J. et Goodmann L. — J.Org.Chem. I962,I395

(6) Ishidate M.,Sakurai M. et Izumi M. — Chem.Pharm.Bull.I960,8,732

(7) Ginzburg O.F., Tsymbalova O.V.... — Zh.Org.Khim.I968,4(7),I240

(8) Knuyants I.L., Kildishera O.V.... — Bull.Acad.Sci.URSS I956, I4I8

(9) Jean A. — Thèse de Doctorat 3ºcycle Reims I969

(I0) Symposium organisé par CIBA Foundation sur Aminoacids and Peptides with antimetabolic activity I958.

(II) Izumi M., Sakurai M. et Ishidate M. — J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 44,I955,I32

(I2) Lee W.W., Tong G.L.... — J.Med.Chem. I963,439

(I3) Sheperd C.J. — J.Gen.Microbiol. I958,I8,4

(I4) Sommer H.Z., Scher C.,Bien S... — J.Med.Chem. I966,9,84

(I5) Arnaiz J.L. et Falzspan J. — J.Med.Chem. I966,9,978

(I6) Brockmann H. et Grubbhofer N. — Naturwiss. 36,I949,376

(I7) Plattner P.L.A. et Nager U. — Helv.Chim.Acta I948,3I,2I92

(I8) Sheehan J.C.,Zachau H.G.... — J.Amer.Chem.Soc.I958,80,3349

(I9) Strecker A. — Ann.Chem. I850,75,27

(20) Sorensen A. — C.R.Trav.Lab.CarlsbergI903, 6,I

(2I) Fischer E. — Ber.I904,37,2486 et 3062

(22) Vignau M. — Bull.Soc.Chim. I952,638

(23) Weiss — Brevet anglais 583 307

(24) Seguin J. — Thèse DocT.Montpellier I952

(25) Erlenmeyer E. et Lipp.A. — Ann.Chim. I883,2I9,I6I

(26) Knoevenagel E. et Merklin E. — Ber. I904,37,4087

(27) Bucherer H. et Grolic A. — Ber. I906,39,986

(28) Goldmann H. et Sachs F. — Ber. I902,35,33I9

(29) Anatol J.M. — C.R.Acad.Sci.I952,235,249

(30) Colonge J. et Joly D. — Ann.Chim.I943,II,I8,303

(3I) Anatol J.M. — Thèse Dôctorat Paris I953

(32) Cocker W. et Lapworth A. — J.Chem.Soc. I93I,I39I

(33) Childs A.F., Goldswortly L.F.... — J.Chem.Soc. I948,2I74

(34) Seguin J. et Vieles P. — C.R.Acad.Sci.I954,238,I820

(35) Liebrecht — DRP I29 967

(36) Paul R. — C.R.Acad.Sci.I932,I95,I289

(37) Normant H. — C.R.Acad.Sci.I948,226,733

(38) Von Braun — Ber.I904,37,29I8

(39) Dakin H.D. et West R. — J.Biol.Chem.I928,78,9I745

(40) Ritter J.J. et Plaut H.G. — J.Amer.Chem.Soc.I95I,73,4076

(4I) Henry R.A. et Dehn W.M. — J.Amer.Chem.Soc.I950,77,2806

(42) Sommelet M. — Ann.Chim. I906,8º,9,580

(43) Tiffeneau M.,Orekoff A.... — Bull.Soc.Chim.I93I,49,I845

(44) Levene P.A.,et Walti A. — J.Biol.Chem.I926,68,4I5

(45) Ultée A.J. — Rec.Trav.Chim.Pays Bas I909,28,I,2

(46) Lipp A. — Ann.Chem.I88I,I,205

(47) Fourneau E. — C.R.Acad.Sci.I909,I46,698

(48) Weiss W.G.M. — Ann.Chem. I888,248,34

(49) CooK A.H. et Jox J.F. — J.Chem.Soc.I93I,I39I

(50) Luten D.B. — J.Org.Chem. I939,3,588

(5I) Thiollais R. — Bull.Soc.Chim.I93I,49,I845

(52) Welvart Z. — C.R.Acad.Sci.I95I,233,II2I

(53) Baltzly R., Buck J.S., Lorz E.... — J.Amer.Chem.Soc.I944,66,I

(54) Kiptianov A. — UkrainskiKhem.Zhur.I926,2,236

(55) Mac Elvain et Laughton P.M. — J.Amer.Chem.Soc.I95I,73,449

(56) Curtius et Goebel — J.Prakt.Chem.I888,37(2),I50

(57) Fischer — Ber.I906,39,35I

(58) Brenner — Helv.Chim.Acta I953,36,II09

(59) Boissonnas — Helv.Chim.Acta I956,39,I42I

(60) Cipera et Nicholls — Chem.etInd. I955,I6

(6I) Benedict H.C. — J.Amer.Chem.Soc.I952,5I,2277

(62) Bowmann R.E. — J.Chem.Soc.I950,I432

(63) Ainley A.D. et Sexton W.A. — Biochem.J.I948,43,468

(64) Farben — Ger.P.564,787,Fev.I7,I93I

(65) Kawahara S., Kawakami H... — Yakugaku ZasshiI962,82,9I2

(66) Izumi M. — Jap. 3766 (56')

- o O o -

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION I

CHAPITRE I HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIE 5

I- GENERALITES 5

II- APPLICATION DE CES METHODES A LA SYNTHESE DES ACIDES AMINES N-CHLORO-2 ETHYLES

A- Procédé de Sorensen..... 6

B- Synthèse de Strecker..... 8

Iº Obtention des aminonitriles 8

2º Obtention des -aminoacides 9

C- Méthode de Fischer ..... IO

CHAPITRE II ETUDE DE LA METHODE DE FISCHER I3

I- PARTIE THEORIQUE I3

II- PARTIE EXPERIMENTALE I5

CHAPITRE III ETUDE DES DERIVES D'ACIDES -N-MORPHOLINIQUES I8

I- PARTIE THEORIQUE I8

A- Obtention des aminoamides 20

B- Réaction de Ritter anormale 2I

C- Essais d'ouverture du cycle morpholine ... 24

II- PARTIE EXPERIMENTALE 25

A- Préparation de certains aldéhydes..... 25

B- Préparation des cyanhydrines 27

C- Préparation des hydroxy-2 N-tertiobutyl amides 29

D- Préparation des dérivés de l'acide R-CH-COOH 30

E- Dérivés provenant de l'ouverture de la morpholine..... 35

F- Etude de la réaction de Ritter anormale..... 36

CHAPITRE IV ETUDE DES DERIVES D'ACIDES AMINES N-ETHYL 2-SUBSTITUES 4I

I- PARTIE THEORIQUE 4I

A- Etude des acides aminés N-mono-éthyl-substitués en 242

B- Préparation des acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés par hydroxyéthylation sélective..... 46

C- Chlroruration des dérivés d'acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés) 48

II- PARTIE EXPERIMENTALE 50

A- Dérivés des aminoacides N(hydroxy-2 éthylés).... 50

B- Dérivés des aminoacides N(chloro-2 éthylés)..... 53

C- Dérivés des acides aminés N-bis(hydroxy-2 éthylés 55

E- Dérivés des acides N-bis(chloro-2 éthyl)aminés.. 58

TABLEAU I 59

TABLEAU II 6I

TABLEAU III 63

TABLEAU IV 64

TABLEAU V 65

TABLEAU VI 67

TABLEAU VII 68

TABLEAU VIII 69

TABLEAU IX 70

TABLEAU X 72

TABLEAU XI 73

TABLEAU XII 74

Bibliographie 75

Table des Matières .....